

ANNÉE 1945

N° 760

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max WALLET

Externe des Hôpitaux de Paris

(Né à Paris le 17 août 1916)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1945

L'HYPERFOLLICULINIE, SYNDROME DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE

**ÉTUDE CLINIQUE, ANATOMO-PATHOLOGIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE**

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

LAVAL
IMPRIMERIE BARNÉOUD

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **WALLET.**

Prénom : **Max.**

Date de la soutenance : 11 Juillet 1945.

Numéro d'ordre : 760.

WALLET (Max). — L'hyperfolliculinie, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Etude clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Paris*, éd. Barnéoud, 1945. In-8°, 358 p., 25 fig.

Th. méd. (Et.), Paris, 1945. N° 760.

WALLET (Max). — L'hyperfolliculinie, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Etude clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Paris*, éd. Barnéoud, 1945. In-8°, 358 p., 25 fig.

Th. méd. (Et.), Paris, 1945. N° 760.

WALLET (Max). — L'hyperfolliculinie, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Etude clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Paris*, éd. Barnéoud, 1945. In-8°, 358 p., 25 fig.

Th. méd. (Et.), Paris, 1945. N° 760.

WALLET (Max). — L'hyperfolliculinie, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Etude clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Paris*, éd. Barnéoud, 1945. In-8°, 358 p., 25 fig.

Th. méd. (Et.), Paris, 1945. N° 760.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1945
—

N° 760
—

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max WALLET

Externe des Hôpitaux de Paris
(Né à Paris le 17 août 1916)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1945

L'HYPERFOLLICULINIE, SYNDROME DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE

*ÉTUDE CLINIQUE, ANATOMO-PATHOLOGIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE*

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

LAVAL
IMPRIMERIE BARNÉOUD

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY et TIFFENEAU.

Professeurs honoraires :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNEO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIE, SEBILEAU, SÉZARY, TANON et TIFFENEAU.

DOYEN : BAUDOUIN.

Assesseur : Léon BINET.

I. — Professeurs :

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Assistance médico-sociale.	N...
Bactériologie.	GASTINEL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.	DONZELOT.
	BROCO.
Cliniques chirurgicales.	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.	MATHIEU.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.	R. DEBRE.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
	ABRAMI.
Cliniques médicales.	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique.	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie.	VILLARET.
	CLOVIS VINCENT.
Cliniques obstétricales.	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique.	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.	SENEQUE.
Clinique de la tuberculose.	LOEPER.
Clinique urologique.	TROISIÈRE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N...
Histologie.	LIAN.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	JUSTIN BEZANÇON.
Hygiène et médecine préventive.	CATHALA.
Médecine légale.	JOANNON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	DUVOIR.
Pathologie chirurgicale.	BRUMPT.
Pathologie expérimentale et comparée.	PETIT DUTAILLIS.
Pathologie médicale.	HENRI BENARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	CHABROL.
Pharmacologie et matière médicale.	BAUDOUIN.
Physiologie.	HAZARD.
Physique médicale.	LEON BINET.
Technique chirurgicale.	STROHL.
Thérapeutique.	MOULONGUET.
	AUBERTIN.

Professeurs sans chaire :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), M. JAYLE (Chimie médicale), G. LAROCHE (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — Agrégés en exercice :

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER. N...		{ GARCIN. DE GENNES. HAGUENAU. LELONG
Anatomie pathologique	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS		{ LENEGRE. MARCHEL. MOLLARET. MOUQUIN. SOULIE.
Bactériologie.	BONNET.	Médecine générale.	
Chimie médicale	N...		{ DESOILLE. DIGONNET. LACOMME. SUREAU. N...
	{ AMELINE. FEVRE. FUNK-BRENTANO. MENEGAUX.	Médecine légale.	
Chirurgie générale.	{ PATEL. SICARD. N... N... N...	Obstétrique	{ RENARD. HALPHEN. LAVIER. N... LEMAIRE.
Histologie.	BULLIARD.	Ophthalmologie	
Hydrologie	N...	Oto-rhino-laryngologie	
Hygiène	N...	Parasitologie	
	{ BARIETY. BERNARD (Et.). BOULIN. BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY.	Parasitologie coloniale	
		Patologie expérimentale.	
		Pharmacologie	{ M ^{lle} J. LÉVY, N... RICHET. N...
Médecine générale.		Physiologie	
		Physiologie médicale	
		Thérapeutique	
		Urologie	{ DESGREZ (H.). TURPIN. COUVELAIRE.

III. — Professeurs honoraires et Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), PIEDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :

	MM.
Clinique chirurgicale	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES. ECALLE.
Clinique obstétricale	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ (Guy). MOREAU. FEY.
Clinique médicale	
Clinique urologique	

V. — Chargés de cours :

	MM.
Puériculture	N...
Radiologie	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.

A MA MÈRE

*dont la vie a été pour moi un exemple et
à laquelle je dois tant.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de mon
profond amour et de ma gratitude éter-
nelle.*

A MON PÈRE

*en reconnaissance de ce qu'il a fait pour
moi.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,

*pour le grand honneur qu'il m'a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DE GENNES

Médecin des Hôpitaux,

*qui m'a inspiré le sujet de cette thèse. Qu'il
trouve ici l'expression de ma profonde
reconnaissance pour l'enseignement si
précieux qu'il m'a prodigué pendant qua-
tre ans et pour la bienveillante sympathie
qu'il n'a cessé de me témoigner.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO (*in Memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SCHWARTZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PASTEUR VALLERY-RADOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CADENAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOCQUOT

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. FEY.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. RENAUD.

MADAME LE DOCTEUR A. ROUDINESCO.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. ALBOT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERRIER

Médecin de l'Hôpital Léopold-Bellan,

*qui m'a accueilli avec tant de bienveillance
dans son service et dont l'enseignement
et les conseils m'ont été si précieux.
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde
reconnaissance.*

A MADEMOISELLE GAUTHIER-VILLARS

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

*qui m'a aidé avec tant de gentillesse dans
la lecture de mes préparations histologi-
ques et sans l'enseignement de laquelle je
n'aurai pu mener à bien la partie ana-
tomo-pathologique de cette thèse.
Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma
gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VERNE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. POLONOVSKI

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VARANGOT

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LEJEUNE

*dont l'enseignement et les conseils m'ont
été si utiles.*

Toute ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Entre la cause et la lésion, entre la lésion et les symptômes, s'interpose constamment le trouble d'une fonction d'abord minime, longtemps discret, dont nous ne tenons aucun compte, hors le cas d'allure clinique grossière. C'est ce trouble de la fonction qui souvent crée la lésion.

L'anatomie pathologique, par la vigoureuse empreinte dont elle a marqué l'esprit médical, nous a fait oublier que les structures ne sont que la charpente des fonctions et qu'au-dessus de la lésion, il y a la fonction troublée.

RENÉ LERICHE (723).

C'est en 1942, dans le service de notre Maître le Professeur de Gennes, que nous nous sommes familiarisés avec le syndrome hyperfolliculinique. Nous avons été frappés par la réalité clinique de ce syndrome et les résultats remarquables que l'on obtenait d'un point de vue thérapeutique, lorsqu'on luttait contre la surcharge oestrogène. Or, si l'on s'en tient à l'opinion classique, on n'a le droit de poser le diagnostic d'hyperfolliculinie que si l'on constate une modification bien spéciale de la muqueuse utérine : l'hyperplasie glandulo-kystique. Sur le conseil de notre Maître, et grâce à son aide particulièrement bienveillante, nous avons pu, depuis trois ans, pratiquer des biopsies cyto-hormonales à la plupart de ces malades présentant un syndrome hyperfolliculinique clinique, dans le but d'étudier leur muqueuse utérine et de voir si elle présentait un aspect hyperplasique ou approchant. Or, si chez de telles malades, nous avons le plus souvent rencontré des aspects anormaux, nous n'avons jamais, par contre, rencontré d'hyperplasie endométriale. Ce sont ces notions cliniques et anatomo-pathologiques que nous développerons au cours de ce travail.

En outre, nous pensons qu'à côté de la symptomatologie proprement hyperfolliculinique, si bien précisée ces dernières années par notre Maître le Professeur de Gennes, existe une symptomatologie endocrinienne faite de troubles qui sont la conséquence du retentissement de la surcharge oestrogène sur la fonction de l'hypophyse.

c'est-à-dire de la « dysharmonie hypophyso-ovarienne » créée par l'hyperfolliculinie.

Dans une première partie, nous étudierons l'hyperfolliculinie d'un point de vue anatomique, physiologique, biologique et expérimental.

Dans une deuxième partie, nous l'étudierons d'un point de vue clinique, en voyant d'une part la symptomatologie qu'elle peut entraîner, et d'autre part les manifestations pathologiques diverses dont elle peut s'accompagner, ou qui ont un rapport plus ou moins direct avec elle.

I

SECTION
HISTO-PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

En fait, si l'on veut s'en tenir aux mots eux-mêmes, il semble difficile de faire remonter l'hyperfolliculinie à une période où la folliculine n'était pas connue ni même soupçonnée. Aussi la notion d'hyperfolliculinie telle que nous la concevons aujourd'hui, ne date-t-elle que des années qui suivirent la découverte de la folliculine, c'est-à-dire de la période comprise entre 1923, date à laquelle Allen et Doisy découvrirent qu'un extrait ovarien était capable de provoquer l'œstrus vaginal chez la souris, et 1929, date à laquelle furent obtenues les premières substances œstrogènes cristallisées.

Toutefois, l'aspect endométrial qu'entraîne l'hyperfolliculinie : l'hyperplasie glandulo-kystique, a été mis en évidence il y a fort longtemps. Aussi avant ces dernières années, où l'hyperfolliculinie, syndrome endocrinien, s'est fait jour, ce syndrome se résumait-il tout entier dans l'hyperplasie de la muqueuse utérine.

Il semble que les premières observations d'hyperplasie muqueuse soient dues à l'école française avec Robert (991) en 1846, et Nélaton (863) en 1853 qui décrivaient certaines lésions endométriales se traduisant par une hypertrophie de la muqueuse avec des fragments sessiles et pédiculés contenant fréquemment des glandes dilatées, présentant un aspect fongueux.

En 1850, Récamier (982) proposait déjà le curettage comme moyen thérapeutique, moyen considéré comme dangereux et barbare par Aran et Becquerel en 1858 (32).

Il faut attendre Olshausen (912) en 1875 pour en avoir une description plus précise. Cet auteur fait le rapprochement entre cette lésion et l'hémorragie utérine et l'appelle « endometritis fungosa » ou « chronic hyperplastic endometritis ». Puis Bischoff (98) en 1878, Ruge (1008) en 1880, Ruge et Veit (1009) font les mêmes constatations. A cette époque on rapporte ces altérations de la muqueuse à une cause infectieuse. Dalché (313), Doléris et Richelot (363), Brenneke en 1882 (131) combattent cette opinion. Ce dernier auteur, non seulement combat la théorie infectieuse, mais par une prescience remarquable place cette affection dans son véritable cadre. Le premier, il décrit l'absence de corps jaune dans les ovaires de l'endométrite fongueuse et fait de celle-ci la conséquence d'un trouble dû au

fonctionnement de l'ovaire en lui donnant le nom d' « endometritis ovariatis ». Et le nom de syndrome de Brenneke-Schroeder donné encore parfois à la métropathie hémorragique, montre assez le rôle joué par cet auteur dans la connaissance de cette affection. Mais la pleine signification des observations de Brenneke ne fut pas comprise et il faut attendre une quinzaine d'années avant que cette notion d'endométrite ovarienne soit reprise par Doderlein en 1896 et par Bouilly (111) en 1899 qui montre la fréquence de la coïncidence à la puberté entre l'état kystique de l'ovaire et les métrorragies et crée le terme de « métrorragie d'origine ovarienne ». L'année suivante (112, 113), il émit la théorie de l'origine infectieuse de l'ovarite scléro-kystique.

Des idées semblables sont suggérées par Gottschalk (522) et Franz.

Cullen (304) le premier en 1900, dans un travail sur le cancer de l'utérus, établit un rapport étroit entre l'hyperplasie et les hémorragies utérines et crée le terme d' « hyperplasie de l'endomètre ».

D'autres auteurs étudient en même temps les relations unissant les lésions ovariennes, endométriales et les hémorragies utérines : Kaji (625) en 1910, Lauth, Polzl (961) en 1912, Pankow (934), Buttner (171), Driessen (381), Doleris (362).

C'est à ce moment que se placent les premiers travaux sur l'évolution cyclique de la muqueuse utérine ; évolution inconnue jusqu'alors. Déjà en 1900 Knauer (654) et Halban (542) avaient suggéré les rapports existant entre les modifications cycliques de la muqueuse et les ovaires. Mais ce sont deux gynécologues viennois, Hitschmann et Adler (582) qui, en 1907 et en 1908 (582) eurent le mérite de mettre en évidence cette transformation cyclique que subit l'endomètre au cours du cycle menstruel et le rôle prépondérant de l'ovaire. Ces travaux sont confirmés par Schroeder en 1909 (1028).

A peu près à la même époque Bouin et Ancel (115, 116), dans une série de communications, précisaient les rapports entre l'aspect de la muqueuse utérine et l'action du corps jaune dans une série de travaux remarquables. Déjà en 1898 Prenant et Born avaient fait du corps jaune une glande endocrine et Prenant prévoyait le rôle prépondérant de cette glande dans la physiologie de la gestation.

Mais ils n'avaient pas fait la preuve de l'action du corps jaune dans l'aspect si spécial de la muqueuse utérine au cours de la deuxième moitié du cycle.

Or Bouin et Ancel, après avoir isolé cet aspect qu'ils qualifièrent de « dentelle utérine », l'attribuèrent soit à la sécrétion interne du corps jaune, soit à l'excitation nerveuse due au coït.

Ils prouvèrent le rôle exclusif du corps jaune en inhibant la formation de la dentelle par cautérisation précoce du corps jaune (cette notion découverte en 1909 alors qu'on n'avait aucun soupçon de la sécrétion interne du corps jaune est pourtant toujours aussi exacte en 1945).

Nous arrivons en 1912, date véritablement historique dans l'histoire de l'hyperfolliculinie. C'est en effet à cette époque que Schroeder (1029) fait sa première publication sur l'hyperplasie glandulo-kystique, en s'appuyant sur 54 observations. Il donne une description histologique détaillée de la lésion, rapporte l'hémorragie symptomatique de l'affection à cette lésion et en formule l'étiologie en donnant sa théorie du follicule persistant.

On avait déjà pressenti le rôle de l'ovaire micropolykystique dans la genèse de l'hyperplasie glandulo-kystique (Forgue et Massabuau (454, 455), de Jong (619), Schikele et Keller (1021, 1022). Mais c'est indiscutablement Schroeder qui l'a démontré. En effet cet auteur a pu réaliser une véritable contre-expérience.

Dans 31 cas où il put enlever les deux ovaires, il trouva toujours de petits kystes folliculaires et jamais de corps jaune. Or, dans les cas où il put n'enlever que les kystes folliculaires il constata la régression de l'hyperplasie glandulo-kystique et du volume de l'utérus. Ainsi put-il attribuer l'existence de l'hyperplasie endométriale à l'existence des follicules persistants. Ces follicules ne se rompaient pas parce qu'ils restaient au stade prolifératif ; l'absence de corps jaune résulte de cet état de chose.

C'est en se basant sur cette démonstration magistrale qu'il formule sa théorie du follicule persistant que nous verrons en détail plus loin.

En 1913 (1030, 1031, 1032) il précise les rapports entre la maturation folliculaire, l'ovulation, la genèse du corps jaune et les modifications de la muqueuse utérine.

En 1919 (1033), il donne une description détaillée du syndrome clinique qu'il intitule « métropathie hémorragique », nom qui reste encore souvent à ce qu'on appelle aujourd'hui d'une façon beaucoup moins imagée : hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Il en donne une nouvelle description plus détaillée en 1928 (1035, 1036).

En fait on peut dire que l'historique de l'hyperfolliculinie (bien que la folliculine ne fût pas encore connue !) s'arrête à Schroeder. Peu de choses ont été ajoutées depuis au syndrome qui garde son nom. Mais il s'est considérablement élargi durant ces 15 dernières années.

Nous ne pouvons citer ici tous les travaux qui ont contribué à faire avancer la question de l'hyperfolliculinie durant cette période. Ce serait fastidieux, d'autant que nous serons amenés à en parler au cours de ce travail. Nous précisons juste l'évolution de la question dans ses grandes lignes.

1° L'isolement des premières substances œstrogènes cristallisées en 1930 par Doisy, Veler et Thayer (361), de la progestérone en 1934 par Fels, Slotta et Ruschig (422), donnèrent lieu à une masse d'expérimentations, notamment aux U. S. A. et en Allemagne, qui éclairèrent d'un jour nouveau la physiologie et la pathologie génitales.

Les progrès rapides de l'endocrinologie, en montrant l'interrela-

tion de toutes les glandes à sécrétion interne, firent considérer sous un autre aspect le fonctionnement des endocrines. Et Burch et ses collaborateurs (141 à 153), Lipschütz et ses collaborateurs (729 à 743), Ferrier (430 à 435), réalisèrent que l'ovaire était indissociable de l'hypophyse et que par suite l'hyperfolliculinie ne pouvait être considérée comme une manifestation ovarienne mais comme une rupture d'un équilibre physiologique entre l'hypophyse et l'ovaire.

Le terme « syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne » donné par Ferrier (424) à l'hyperfolliculinie, et repris par Albeaux-Fernet (9), met bien en relief que l'hyperfolliculinie ne peut être considérée comme une manifestation isolée mais comme la manifestation d'un trouble hypophyso-ovarien. Conception d'ailleurs parfaitement démontrée par l'expérimentation.

2° De nombreux états pathologiques ont été rattachés à tort ou à raison à l'hyperfolliculinie : fibro-myomes, certains cancers génitaux de la femme, certains asthmes, la maladie des avortements habituels, etc..., si bien que si les faits et les lésions décrits par Schroeder restent toujours d'actualité, le problème de l'hyperfolliculinie s'est singulièrement élargi.

CHAPITRE II

LA FOLLICULINE ⁽¹⁾

Le terme de folliculine suggéré par Klein (648) dès 1911, a fait fortune, et malgré la multiplicité des termes employés depuis en France et à l'étranger, celui de folliculine garde toujours droit de cité. En fait, c'est un terme impropre, car il désigne un corps chimique bien défini qui n'est plus guère employé maintenant.

« En réalité il conviendrait de réserver le nom de folliculine aux principes définis, cristallisés, sous réserve de préciser leur nature chimique et de qualifier d'œstrogènes les extraits possédant les propriétés pharmaco-dynamiques de l'hormone, quelle que soit leur origine » (Simonnet, 1069).

Nous emploierons néanmoins indifféremment folliculine et substances œstrogènes.

Historique. — En 1912, avec un extrait lipidique d'ovaire, Iscovesco (609) observe une hyperplasie génitale chez des lapines vierges. Avec un extrait identique, Aschner (43) obtient, l'année suivante, une puberté précoce chez des animaux infantiles. Ces résultats sont confirmés par un nombre important d'auteurs.

En 1923, Allen et Doisy (19) provoquent l'œstrus vaginal chez la souris castrée par l'injection d'un extrait ovarien lipoidique. C'était démontrer que l'ovaire sécrétait « une hormone œstrogène » distincte du corps jaune. Le terme de folliculine est alors adopté pour désigner cette hormone. Mais les conditions matérielles d'obtention de cette hormone à partir du liquide folliculaire rendaient l'expérimentation difficile. Aussi, la mise en évidence de la propriété œstrogène de l'urine de femme enceinte, par Ascheim et Zondek (1214) en 1927 permit-elle aux biologistes d'étendre considérablement leur champ d'expérimentation. C'est en partant de cette source que Doisy, Veler et Thayer (360, 361) en 1929 et en 1930, puis Butenandt (159, 160) presque en même temps, obtinrent la première substance œstrogène cristallisée, « exemple d'une de ces réussites soudaines qui, après de longs tâtonnements, aboutissent tout à coup à une moisson

(1) Nous nous sommes inspirés de la thèse de Simonnet (1069) pour une grande partie de ce chapitre.

de résultats inespérés et d'idées nouvelles » (Rémy Collin, 236). Presque en même temps ces auteurs précisaient les propriétés physiques et chimiques de la folliculine (161 à 171).

Les travaux innombrables qui se sont poursuivis depuis, s'ils ont permis d'établir avec précision la formule développée de cette hormone, n'ont pas encore réussi à en réaliser la synthèse.

Par contre en 1938, Dodds et ses collaborateurs (356, 357) purent synthétiser un corps chimique, le diéthylstilbestrol, qui, quoique d'une formule chimique franchement différente de la folliculine, était doué d'un pouvoir œstrogène, et qui de plus, était actif *per os*, contrairement aux œstrogènes d'extraction qui ne sont que peu actifs par cette voie. Toutefois certaines préparations d'œstrogènes naturels sont actives par voie per-linguale. Il faut des doses deux à trois fois plus fortes qu'en injection, pour obtenir un effet analogue (Portes et Varangot, 966).

Définition pharmaco-dynamique. — Avant de donner la définition chimique de la folliculine, nous dirons quelques mots des techniques pharmaco-dynamiques qui ont permis de l'identifier et de l'isoler.

1° TEST D'ALLEN ET DOISY. — En 1923, Allen et Doisy (19) provoquèrent l'œstrus vaginal chez la souris castrée par l'injection de liquide folliculaire de truie et ses auteurs proposèrent comme test permettant de déceler la présence de folliculine : la kératinisation de la muqueuse vaginale de la rate castrée. Le principe du dosage consiste à rechercher par approximation successive quelle est la plus petite quantité de l'extrait ou de la substance employée qui provoque la réaction œstrale. C'est ce test qu'on emploie actuellement pour titrer et doser les substances œstrogènes. Il présente de nombreuses causes d'erreurs (sensibilité différente des animaux, réponse différente suivant le poids, l'âge, la nourriture, etc...) évaluées par certains jusqu'à 1.000 p. 100, mais n'en reste pas moins un test extrêmement pratique.

2° LES AUTRES TESTS. — Nous ne ferons que les citer. Test de Doisy et Curtis basé sur la formation du canal vaginal chez la rate impubère ; test de Fluhmann basé sur la recherche de la mucification de l'épithélium vaginal ; test de Blotvogel basé sur l'action des substances œstrogènes sur les cellules chromaffines ; test de Guhn et Gustavson basé sur l'action de la folliculine sur le plumage des léghorns brunes. Le test basé sur le développement de l'ovo-positif des poissons. Enfin, on a proposé des tests basés sur des réactions colorées et sur la spectrophotométrie. Tous ces tests sont assez imprécis et celui d'Allen et Doisy est indiscutablement celui qui présente le moins de pourcentage d'erreurs.

Notions chimiques. — Les substances œstrogènes appartiennent au groupe des stérols, alcools non saturés de poids moléculaire élevé et qu'on rencontre dans tout le règne animal et même dans le règne végétal. C'est à ce groupe qu'appartiennent également les autres hormones sexuelles et l'hormone de la cortico-surrénale, et c'est vraisemblablement à cette origine chimique commune qu'il faut rattacher la similitude d'action que présentent parfois ces hormones.

Tous les stérols dérivent d'un hydrocarbure cyclique, le cyclopentanoperhydrophénanthrène. Ce squelette commun à quatre noyaux est également celui de la folliculine et des hormones sexuelles en général.

NATURE CHIMIQUE. — La folliculine : $C_{18}H_{24}O_2$ (P. F. : +255°) renferme 2 atomes d'oxygène ; elle possède un caractère acide net. L'un des deux atomes d'oxygène est engagé en 3 dans un hydroxyle phénolique responsable des propriétés acides de la folliculine (Butenandt et Stoermer, 168). L'autre, en 17 dans une fonction cétone (Butenandt, 161, 160, 162 ; Doisy et Thayer, 361).

On connaît actuellement un certain nombre de substances œstrogènes : Toutes dérivent d'un hydrocarbure saturé hypothétique : l'œstrane.

a) *Les folliculines de formule $C_{18}H_{22}O_2$* (elles sont au nombre de 3) sont retirées de l'urine de jument gravide, de l'urine de femme enceinte, de la noix de palmiste (Butenandt et Jacobi, 166) ainsi que de l'urine d'étalon (Deulofeu et Ferrari, 347).

b) *Folliculine de formule $C_{18}H_{20}O_2$.* — On en connaît deux qui sont isomères : l'équiline et l'hippuline. Ces deux principes ont été retirés exclusivement de l'urine de jument gravide.

c) *Folliculine de formule $C_{18}H_{18}O_2$.* — L'équilénine qu'on trouve aussi uniquement dans l'urine de jument gravide, mais qui n'y existe qu'à partir du sixième mois de la gestation (Girard, 512).

d) *L'hydrate de folliculine ou œstriol* qui est extraite de l'urine de femme enceinte et du placenta humain.

e) *Dihydro-folliculine ou œstradiol.* — Extraite de l'urine de jument gravide, elle est à la fois phénol et alcool, et donne avec facilité des esters de la fonction phénol, notamment le benzoate d'œstradiol qui est une des substances œstrogènes le plus fréquemment utilisée en thérapeutique.

Comme on peut le voir sur le tableau qui donne la formule de ces différentes substances, toutes les variations portent uniquement sur les noyaux 3 et 17 (fig. 1).

Toutes ces substances ont des puissances et des activités différentes et les sels de ces mêmes substances sont le plus souvent une puissance et une activité supérieures, mais en thérapeutique la puissance et l'activité d'un corps chimique ne sont pas les seules conditions à considérer ; il faut faire intervenir la durée d'action, c'est-à-dire le temps

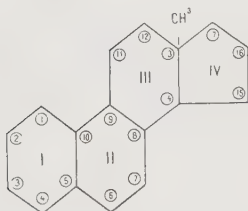
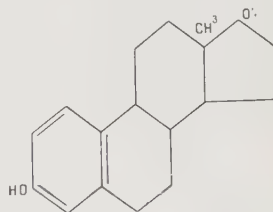
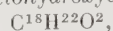
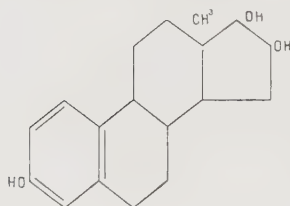
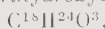
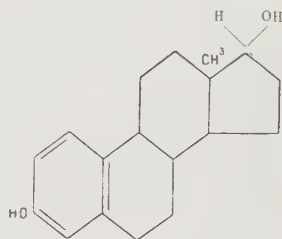
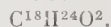
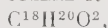
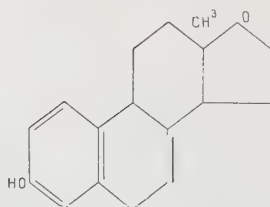
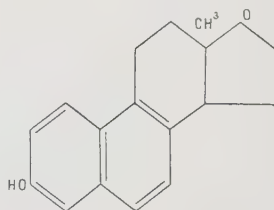
I. — *Œstrane* :Méthyl-cyclo, penténo, per-
hydrophénanthrène.II. — *Œstrone. Theelin. Folliculine* :3. hydroxy. 17. céto. 1.3.5.
œstratriène.*Cétohydroxyœstrine* :III. — *Œstriol. Theelol. Hydrate de
folliculine. Corps de Mar-
rian* :3.16.17. trihydroxy. 1.3.5.
œstratriène.*Trihydroxyœstrine* :IV. — *Dihydrofolliculine. Œstradiol* :3.17. dihydroxy. 1.3.5. œs-
tratriène,V. — *Equiline et hippuline (DIR-
SCHERL et HANUSCH)* :3. hydroxy. 17. céto. 1.3.5.8.
œstratétraène.VI. — *Équilénine (BUTENANDT)* :3. hydroxy. 17. céto. 1.3.5.
6.8 œstrapentaène.

FIG. 1. — Tableau des différentes folliculines (d'après SIMONNET).

pendant lequel la réaction se maintient, et souvent ce ne sont pas les œstrogènes les plus actifs qui ont la durée d'action la plus prolongée. Inversement un corps peut avoir une durée d'action prolongée et une activité relative.

Il convenait donc de trouver une substance œstrogène qui allât ces deux facteurs : activité et durée d'action. C'est le benzoate d'œstradiol qui semble le mieux réaliser ces conditions et qui, à ce titre, est le plus employé en thérapeutique. Récemment Moricard (842) a proposé en France l'emploi du dipropionate d'œstradiol ; ce corps aurait une activité plus prolongée que le benzoate d'œstradiol mais moins intense.

Rapports des substances œstrogènes, des autres hormones sexuelles et de la désoxycorticostérone. — Nous verrons qu'il y a des faits cliniques troublants sur certains effets similaires obtenus avec des hormones différentes. Aussi, voudrions-nous montrer rapidement les rapports chimiques des œstrogènes, androgènes, progestinogènes et de la désoxycorticostérone.

1° Toutes ces hormones dérivent des stérols et possèdent comme eux le noyau cyclopentanophénanthrène, et un radical méthyl en 13.

2° Les œstrogènes présentent un radical hydroxyle en 3. La chaîne latérale en 17 varie suivant les différents œstrogènes.

3° Les androgènes possèdent un radical cétone ou hydroxyle en 3 et en 17 suivant les cas.

4° La progestérone, un radical cétone en 13 et un radical cétone et méthyl en 17.

Cette similitude de formules chimiques jointe à certaines similitudes d'actions, et au fait que certaines substances synthétiques sont douées d'un pouvoir ambosexuel, a donné lieu à de nombreuses hypothèses qui ont surtout en vue l'explication de l'origine des hormones et la possibilité de leurs transformations réciproques. En se basant sur leurs relations avec le cholestérol, on a pensé que les hormones sexuelles provenaient de ce dernier corps par des modifications assez simples portant principalement sur la disparition plus ou moins complète de la chaîne latérale.

D'autre part, Butenandt (164), Butenandt et Kudzus (167), puis Parkes (942) ont montré que certains androgènes (androsténédione, déhydroandrostérone) n'exerçaient d'action œstrogène que chez des animaux à ovaires intacts. Cela semblait prouver que ces androgènes pouvaient être transformés dans l'ovaire en œstrogènes. Par contre, le fait que l'androsténédiol était œstrogène chez le rat ovariectomisé (Korenchevsky, Dennison et Elridge, 158) semblait infirmer cette hypothèse. Quoi qu'il en soit, on peut actuellement, en partant du cholestérol et par l'intermédiaire de la déhydroandrostérone, passer indifféremment à l'œstradiol et à la testérone par des manipulations chimiques assez simples (fig. 2).

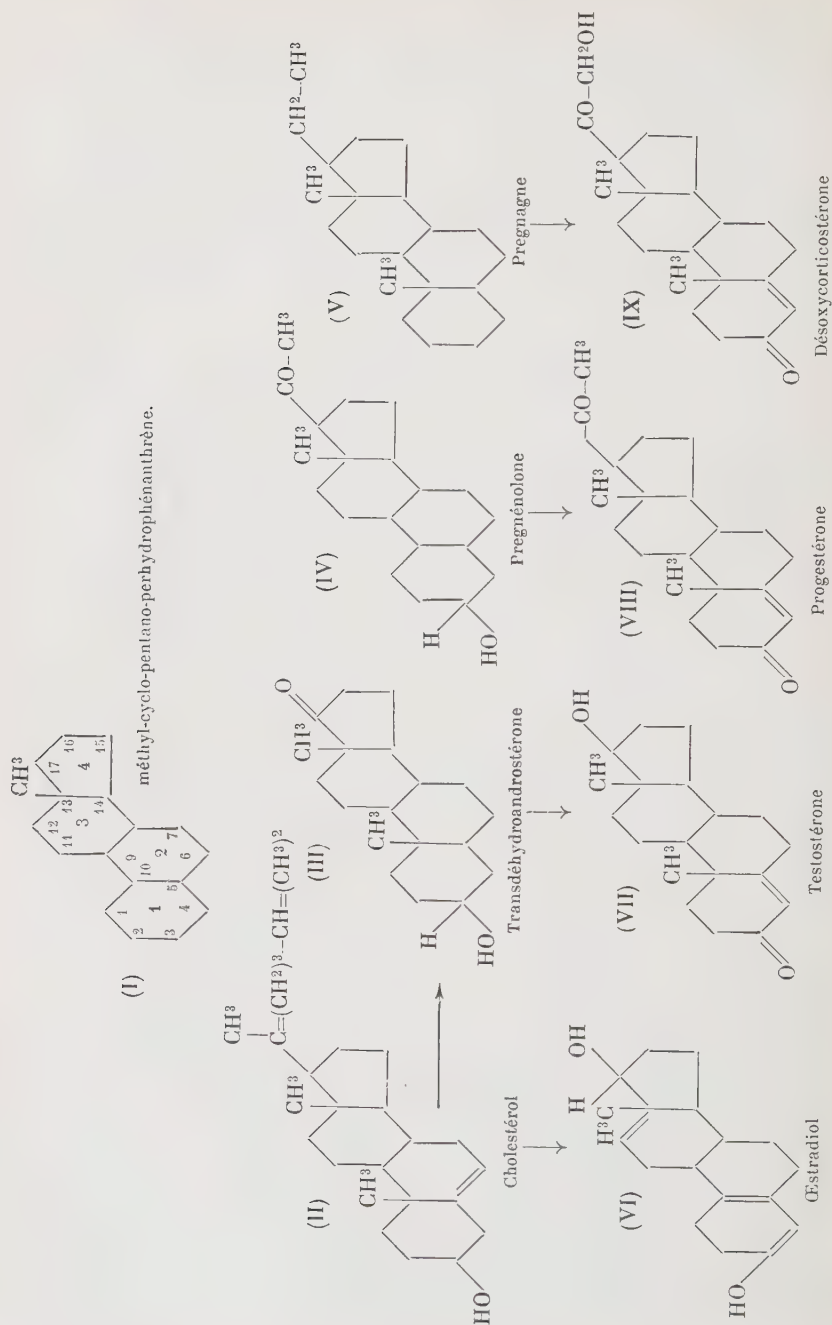


FIG. 2 (d'après MORICARD).

Si les rapports entre androgènes et œstrogènes sont étroits, les rapports de ces derniers avec la désoxycorticostérone sont plus difficiles à concevoir, malgré la très grande similitude de l'œstrane et de l'allo-prégnane ; de même les rapports entre la progestérone et la folliculine.

Par contre, il y a des rapports étroits entre la progestérone et la désoxycorticostérone ; on a pu préparer synthétiquement une désoxycorticostérone, physiologiquement active, qui peut être considérée comme étant la 21-hydroxyprogestérone (Reichstein).

Il existe donc de nombreuses possibilités de filiation entre les hormones sexuelles. Le fait que l'urine d'étalon contienne de l'œstrone rend vraisemblable l'origine de ce principe à partir de la déydro-androstérone, mais ne préjuge pas des modes de passage entre les deux substances.

Propriétés physiologiques. — A. — **Action de la folliculine sur le tractus génito-mammaire.** — 1° **ACTION SUR LE VAGIN.** — PENDANT LA PÉRIODE INFANTILE ET PUBÉRALE. — Une dose appropriée de folliculine provoque en un à deux jours chez les rongeurs la constitution du canal vaginal (Courrier, 271). Ce phénomène peut être également obtenu chez l'animal castré. Chez la guenon, on obtient le développement complet des organes génitaux et une tuméfaction notable de la vulve avec 2.000 U. R. de folliculine *per os* (Parkes et Zuckerman, 946).

On a constaté des phénomènes analogues (croissance précoce de l'épithélium vaginal) chez la fillette impubère traitée par le benzoate d'œstradiol dans des cas de vulvite gonococcique.

ÉTAT ADULTE. — Chez l'animal adulte pubère, l'administration de folliculine déclenche les réactions caractéristiques du rut. Les fortes doses déterminent, en général, un œstrus permanent. Nous verrons plus en détail au chapitre IV les modifications vaginales au cours du cycle chez l'animal et chez la femme ; disons seulement que l'effet fondamental de la folliculine sur l'épithélium vaginal de cette dernière est la prolifération. La folliculine influence très nettement le pH vaginal. Au voisinage de 7 chez la femme castrée (donc alcalin) il est acide aux environs de 5,5 chez la femme folliculinisée. Il serait même plus acide (entre 4 et 5) chez l'hyperfolliculinique (J. A. Huët, 600).

CHEZ LA FEMME CASTRÉE OU MÉNOPAUSÉE. — C'est surtout chez celle-ci que ces phénomènes de prolifération sont marqués. Outre la prolifération, l'épithélium se stratifie et se charge en glycogène en même temps que le pH vaginal s'acidifie. Les petites lèvres qui sont atrophiées chez ces femmes (Moricard, 837), se développent et se pigmentent à nouveau.

2° ACTION SUR L'UTÉRUS. — PÉRIODE INFANTILE ET PUBÉRALE. — Avec une dose appropriée (0,1 γ) de folliculine, on obtient en 6 heures chez la rate impubère, une augmentation de 60 p. 100 du poids de l'utérus. En deux, trois jours, l'utérus apparaît énorme, distendu par un liquide de sécrétion limpide (Astwood, 44). Si l'action cesse, l'organe revient au repos. Cette action a donc une remarquable valeur expérimentale. Il faut en général pour obtenir cet effet des doses beaucoup plus considérables que pour obtenir la kératinisation de l'épithélium vaginal.

CHEZ L'ADULTE. — L'injection de folliculine chez la femme ovariectomisée fait apparaître au niveau de la muqueuse utérine un aspect folliculinique typique qui disparaît si l'on cesse les injections (Portes et Varangot, 965 ; Szarska, 1105). Le myomètre s'hypertrophie et expérimentalement chez l'animal on a pu obtenir de véritables myomes utérins (Cauchoix, 196). L'arrêt brusque des injections est en général suivi d'une hémorragie. La folliculine agit d'autre part sur le tonus du muscle utérin, le rythme et l'amplitude de ses contractions spontanées (Falls et ses coll., 415). Avec des doses répétées on obtient chez la rate castrée, un accroissement en longueur et en diamètre des cornes, du corps utérin, et du muscle utérin lui-même (Barks et Overholser, 58).

Chez le lapin, la castration supprime l'activité spontanée de l'utérus et l'administration de folliculine la fait réapparaître après une période de latence de 10 à 24 heures (Reynolds, 986).

Enfin la folliculine sensibilise l'utérus à l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse (Parkes, 943). Ce qui permet de penser que le taux de folliculine qui s'élève au moment de la parturition agit pendant le travail en sensibilisant le muscle utérin à l'action ocytotique du lobe postérieur de l'hypophyse. La diminution de la progestérone facilite cette action ; cette hormone en effet ayant la propriété d'inhiber la motilité utérine (Reynolds et Allen, 987) et d'annuler l'effet de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse (Knaus, 655 ; Hisaw, 374 ; Manzi, 769).

3° ACTION SUR L'OVAIRE. — La folliculine à doses physiologiques n'a pas d'action sur l'ovaire. Mais l'introduction dans l'organisme d'un excès d'hormone folliculaire provoque une dégénérescence de l'ovaire. Le mécanisme en est très simple ; l'excès des substances œstrogènes inhibe l'hypophyse rendant de ce fait cette dernière incapable de stimuler l'ovaire. Cette action inhibitrice est constatée par Doisy, Curtis et Collier (360), Leonard, Meyer et Hisaw (717), Katzmann (629).

Avec des doses de 1.265 à 1.390 U. R. de folliculine, Allen (13) constate chez 6 singes femelles impubères (*Macacus rhesus*) une diminution de tout le volume de l'ovaire et un accroissement de l'atrésie folliculaire.

On peut de même produire expérimentalement des kystes ovariens, issus de l'épithélium germinatif de l'ovaire, très analogues à ceux de l'ovarite scléro-kystique (Champy, 204).

4° ACTION SUR LA GLANDE MAMMAIRE. — PÉRIODE INFANTILE ET PUBÉRALE. — Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le développement de la glande mammaire au moment de la puberté est entièrement sous la dépendance de la folliculine. La congestion mammaire est le premier signe observé lorsqu'on a l'occasion de donner de la folliculine à des enfants. Dans toutes les espèces animales, les résultats sont identiques.

A L'ÉTAT ADULTE. — Le développement de la glande mammaire, et particulièrement celui de l'appareil excréteur, canaux galactophores et mamelons, dépend directement de la folliculine mais quantitativement les résultats obtenus sont différents d'une espèce animale à l'autre. C'est chez le cobaye mâle qu'ils sont les plus intenses. Chez la femme, l'administration *per os* de 10.000 U. I. de folliculine détermine une congestion des seins accompagnée d'une sensation de tension et fréquemment d'érection du mamelon (Simonnet, 1069). Ces phénomènes apparaissent environ 25 heures après l'injection et durent 6 à 12 heures. 5 mgr. de benzoate d'œstradiol provoquent chez la femme ménopausée une hypertrophie des canaux galactophores et une hyperhémie. On obtient une hypertrophie du tissu alvéolaire si l'on ajoute de la progestérone (Hoffmann, 591). Mac Bryde (146) observe un gros développement de la poitrine après l'administration de fortes doses de progynon B. Mais d'autres phénomènes interviennent dans le développement de la glande mammaire et nous les verrons ultérieurement. De même pour la sécrétion lactée, la folliculine, encore qu'elle puisse la provoquer seule, n'est pas seule en cause. Elle exercerait au contraire une action inhibitrice sur la lactation, ainsi que les œstrogènes de synthèse (Walsh et Stromme, 1162).

B. — Action de la folliculine sur les glandes endocrines. — Nous verrons cette action au chapitre VI quand nous parlerons des relations de l'ovaire avec l'hypophyse et les autres glandes endocrines.

Nous signalerons juste l'effet de la folliculine chez le mâle.

ACTION DE LA FOLLICULINE CHEZ LE MÂLE. — L'ensemble des travaux de nombreux auteurs a montré que la folliculine a une action inhibitrice sur le développement du testicule, sa migration dans les bourses et l'établissement de la spermatogénèse (Fellner, Laqueur, Lipschütz, etc...).

Certains auteurs, en particulier Lacassagne (674), Burrows et Kennaway (158), confèrent à la folliculine une action atrophiante sur les vésicules séminales. Par contre Laqueur, Freud et de Jongh

lui confèrent une action hyperplasiant. Ce dernier mécanisme est d'autant plus vraisemblable que de Jongh a trouvé que l'hypophysectomie diminue considérablement l'action de la folliculine sur les vésicules séminales.

Mais il faut faire intervenir une question de doses. Les faibles doses, en effet, sont inefficaces (Neumann, 874) et pourraient même dans certains cas posséder une action stimulante (Carminati, 191 ; Pichini et Delfini, 957). Ces résultats ne sont pas discordants si l'on veut bien se souvenir du rôle que joue l'hypophyse dans toutes les actions hormonales et des effets produits par des doses fortes ou faibles d'une même hormone. D'une façon générale en effet, les fortes doses inhibent l'hypophyse et les faibles doses l'excitent. Ainsi, de fortes doses de folliculine inhiberaient indirectement le développement testiculaire et la spermatogénèse par l'intermédiaire de l'hypophyse en bloquant cette dernière. Par contre de faibles doses, en excitant l'hypophyse, provoqueraient l'effet inverse.

Enfin les doses inefficaces correspondraient simplement à des doses neutres en quelque sorte, c'est-à-dire trop faibles pour exercer une action excitatrice sur l'hypophyse, mais pas assez fortes pour exercer une action inhibitrice.

Cette action indirecte n'exclut pourtant pas l'action locale, et c'est vraisemblablement par ce dernier mécanisme que la folliculine possède une action hyperplasiant sur la prostate.

Par contre, c'est encore sans doute ce dernier mécanisme qu'il faut invoquer à propos de l'action de la folliculine sur les vésicules séminales.

C. — Actions diverses. — ACTION SUR LES MÉTABOLISMES. —

a) MÉTABOLISME DE BASE. — L'action est très variable suivant les auteurs. Pour certains il y a une élévation du métabolisme chez la femme, durant la semaine précédant la menstruation, et abaissement pendant celle-ci (Conklin et Mac Clendon, 241) ; pour d'autres, au contraire, le cycle menstruel n'influence pas notablement le métabolisme de base (Allen, 15). Nous avons plutôt constaté avec M. Ferrier, une augmentation post-menstruelle et une diminution prémenstruelle. Dans l'hyperfolliculinie, Burch et ses collaborateurs (148) constatent une nette diminution du métabolisme.

Chez le sujet normal, les extraits ovariens sont considérés comme élevant le métabolisme (Kunde, Laqueur, Ascheim). Nous pensons que c'est uniquement une question de doses et que, suivant que la dose de folliculine donnée est forte ou faible, c'est-à-dire freinatrice ou excitatrice de l'hypophyse, il se produit par relais hypophysaire, une inhibition ou une excitation de la thyro-stimuline.

D'autre part les variations du métabolisme de base dignes d'être prises en considération ne peuvent se produire que s'il existe un

syndrome endocrinien fonctionnel et ceci explique les divergences d'opinion à ce sujet.

b) L'ACTION SUR LES MÉTABOLISMES AZOTÉS, LIPIDIQUES ET MINÉRAUX est diversement appréciée et il est impossible de dégager des faits précis.

ACTION SUR LES DIFFÉRENTS APPAREILS. — a) APPAREIL CIRCULATOIRE. — Il semble que les extraits ovariens ralentissent le rythme du cœur, le régularisent (Spadafina, 1093 ; Crainiceanu, 295) et possèdent un pouvoir hypertenseur.

Elle semble sans effet sur la coagulabilité sanguine et la formule sanguine. Elle aurait, par contre, une action sur le pH sanguin qu'elle amènerait dans la zone alcaline.

Sur l'animal ou la femme à activité ovarienne normale, le même résultat peut être obtenu mais avec des doses très fortes, et prolongées (Reding, 983). Cette action est supprimée si l'on injecte en même temps de l'extrait ovarien total, ce qui semble prouver que l'ovaire sécrète des substances antagonistes de la folliculine (Reding, 984).

b) APPAREIL DIGESTIF. — La folliculine accroît le tonus et diminue le nombre des contractions pendulaires et péristaltiques (Badjilkes et Klimenkova, 53). Elle ne modifie pas la motricité du grêle mais diminue celle de la vésicule (Loeper, Lemaire et Tauzin, 755).

c) SYSTÈME NERVEUX. — La folliculine se comporte donc comme une substance vagotrope. Toute élévation du tonus du sympathique entraverait les effets de la folliculine (Minamikawa, 817). Il est intéressant de noter dans cet ordre d'idées que la ménopause crée un état de sensibilité à l'adrénaline qui fait penser à une hypersensibilité du sympathique (Myers et King, 860).

d) La folliculine ne semble exercer aucune notion sur l'appareil respiratoire et sur les sécrétions.

e) PEAU ET PHANÈRES. — *PIGMENTATION* — La pigmentation du mamelon est sous la dépendance de la folliculine comme le prouve la pigmentation du mamelon de la femelle en gestation et celle qu'on obtient en féminisant le cobaye mâle (Lipschütz, 730). Mais la folliculine ne constitue pas elle-même la substance mélanogène ; elle ne fait qu'activer le ferment oxydant (Bloch et Schrafl, 103).

SYSTÈME PILEUX. — C'est à la folliculine que sont dues les différences de pilosité entre l'homme et la femme (pilosité pubienne à limite supérieure horizontale chez la femme, absence de pilosité au niveau du dos, des épaules, du dos des mains et des doigts) ; expéri-

mentalement l'injection d'œstradiol à fortes doses (100 mgr. de benzoate d'œstradiol) empêche le développement pileux dans la région péri-buccale et mentonnière (Moricaud, 834).

ACTIONS DIVERSES. — La folliculine semble agir sur l'instinct sexuel (accouplement et rut saisonnier chez les mammifères). Son action sur la libido de la femme n'est guère démonstrative. Enfin la folliculine freinerait la croissance, stimulerait la métamorphose des têtards et les processus de segmentation nucléaire en général, accélérerait le développement de certaines plantes, neutraliserait la toxine tétanique et diphthérique et désensibiliserait l'animal au choc anaphylactique.

D. — Antagonisme et synergie de la folliculine et des hormones sexuelles. — *a) ANTAGONISME.* — Dès 1916, Adler (7) signalait qu'il existait un antagonisme entre « les follicules et le corps jaune ». Tel effet obtenu avec une dose déterminée de folliculine n'est plus obtenue si l'on ajoute de la progestérone (expériences sur la kératinisation vaginale) (Courrier, 292). Inversement une dose de progestérone suffisante pour provoquer un déciduome traumatique ne l'est plus si l'on ajoute un peu de folliculine. Ferin (424), a pu montrer récemment (1943) qu'avec une dose 10 à 20 fois supérieure, la testostérone était capable de neutraliser complètement au niveau de l'endomètre l'action de la folliculine ; ce qui correspond, si l'on admet que l'action folliculinique au niveau de l'endomètre est obtenue avec 15 mgr. de benzoate d'œstradiol, à une dose d'environ 300 mgr. de testostérone. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Geist, Salmon, Gaines, et Walter (495). Par contre cette même dose capable d'inhiber la croissance de l'endomètre n'a pu inhiber celle de la muqueuse vaginale. Courrier et Kehl (287) ont montré que malgré la présence de jeunes corps jaunes dans l'ovaire, les modifications utérines de la phase lutéinique ne peuvent se développer normalement quand le milieu intérieur est expérimentalement surchargé en hormone folliculaire.

« La folliculine peut donc empêcher la muqueuse utérine de répondre à un stimulus lutéinique sans y provoquer d'altérations microscopiques décelables ». Dans toute une série d'expérimentations Courrier et ses collaborateurs (273, 274, 276, 278, 280, 283, 289, 290) ont définitivement précisé cet antagonisme de la folliculine et de la lutéine.

On constate de même un antagonisme entre la folliculine et les androgènes. La folliculine qui exerce une action stimulante sur les fibres musculaires lisses de tout l'appareil génital mâle, surtout chez les sujets castrés, voit son action inhibée par les injections d'hormone mâle (Jongh).

b) *SYNERGIE*. — La progestérone agit d'emblée sur l'utérus (Hisaw et ses collaborateurs, 575, 579, 580) mais son influence est plus grande sur un utérus sensibilisé au préalable par la folliculine (Weichert, 1164). Des expériences faites sur la femme ovariectomisée ont montré que le rapport optima était environ de $1/6 : \frac{F}{P} = \frac{1}{6}$ (Portes et Varangot, 965). Si après un mordantage à la folliculine on injecte de la progestérone à une femelle castrée, la dentelle utérine qui s'est constituée disparaît peu à peu malgré la continuation du traitement lutéinique (Hisaw et Leonard, 578).

Dans certains cas on a, suivant les doses employées, des effets de synergie ou d'antagonisme. Ainsi Courrier (280), a pu montrer qu'alors que 3 mgr. de progestérone assurent l'évolution normale de 5 à 6 fœtus de lapines, l'adjonction de folliculine dans la proportion $\frac{F}{P} = \frac{1}{38} \cdot \frac{1}{75}$ et même $\frac{1}{325}$ interrompt la grossesse ; par contre, alors que 0,5 mgr. de progestérone sont insuffisants pour maintenir la grossesse, l'adjonction de traces de folliculine permet l'évolution de la gestation et cette dernière peut alors évoluer avec 0,5 mgr. de progestérone, tandis que dans le premier cas elle ne pouvait évoluer avec 3 mgr. Dans l'un il y avait donc un effet d'antagonisme et dans l'autre un effet de synergie.

L'existence de ces corrélations démontre que le dosage d'une seule hormone ne saurait renseigner d'une façon précise sur sa valeur physiologique quand la deuxième est présente (Courrier, 280).

Les origines de la folliculine. — Pendant longtemps on a considéré que l'ovaire était la source exclusive de folliculine. Mais rapidement un certain nombre de faits sont venus à l'encontre de cette conception. D'abord on a constaté que les femmes ménopausées ou castrées continuaient à fabriquer des substances œstrogènes ; que d'autre part on trouvait de la folliculine chez le mâle, et en quantité souvent bien plus considérable que chez la femme ; enfin l'existence de folliculine dans le règne végétal est venu définitivement prouver que l'élaboration des substances œstrogènes est une propriété tissulaire tout à fait générale, et non pas réservée au tissu ovarien.

1° *ORIGINE OVARIENNE.* — C'est dans le liquide folliculaire et dans le follicule de de Graaf qu'on a décelé les premières substances œstrogènes (Frank, 465 ; Seaborn et Champy, 1043 ; Allen et Doisy, 19 ; Courrier, 271) ; on y trouve 1.000 à 7.000 U. R. par litre chez la femme. En pathologie on constate que les kystes folliculaires renferment des quantités considérables de folliculine et notamment ceux à liquide coloré (Brouha et Simonnet, 139). De même les tumeurs de la thèque interne (Melnick et Kanter, 803) et celles de la granulosa (Neumann, 873 ; Varangot, 1142). On trouve aussi de la folliculine

dans le corps jaune (Iscovesco, 609 ; Adler, 5). Allen, Pratt et Doisy (21) trouvent près de 6.000 U. R. dans le corps jaune de femme, mais dans un corps jaune récent. Dans le corps jaune de grossesse, au contraire, on en trouve fort peu. Reste à savoir si cette folliculine ainsi trouvée est réellement sécrétée *in situ*, ou si elle ne se trouve là qu'emmagasinée passivement et en réserve. FELLNER (420) a soutenu que le corps jaune jouait le rôle fondamental dans la production de folliculine. Cette opinion n'est plus défendable. Il faut plutôt penser avec Elden (390) qu'il s'agit d'une accumulation passive.

Bien que les avis soient partagés, il semble, enfin, qu'on trouve de la folliculine dans le stroma ovarien.

Mais la source principale de folliculine ovarienne reste indiscutablement celle qui est produite par les cellules de la thèque interne, comme l'ont montré Probstner, Ascheim, Zondek, Westmann, Leonard et Smith (719), Benoît (93), Parkes (941), Moricard (835).

2° ORIGINE EXTRA-OVARIENNE. — L'ovaire n'est pas la seule source de production de substances œstrogènes. Ces substances existent en effet chez les femmes castrées ou ménopausées et chez le mâle. Les urines les plus riches en folliculine sont celles des étalons et autres équidés mâles qui contiennent jusqu'à 170.000 U. S. et plus par litre (B. Zondek, 1204). Le testicule d'étalon s'est montré, d'après Zondek, le plus riche en folliculine de tous les tissus examinés jusqu'à ce jour (60.000 unités U. S. par kg.) et si paradoxal que cela puisse paraître, le testicule d'étalon contient 500 fois plus d'hormone femelle que l'ovaire de la jument sexuellement mûre. Il en résulte cette bizarrerie que chez les équidés, la haute teneur en hormone femelle indique le sexe mâle (B. Zondek). Si cette source testiculaire n'est évidemment pour rien dans la production de folliculine chez la femme, il n'en reste pas moins vrai que les femmes castrées possèdent de la folliculine et que, par conséquent, l'organisme féminin possède des sources extra-ovariennes de substances œstrogènes. Nous laisserons de côté la source placentaire de la folliculine qui ne nous intéresse pas.

On a émis l'hypothèse d'une production d'origine hypophysaire (Brouha et Simonnet, 140) d'origine cortico-surrénale (Beall, 70). On en trouve d'autre part dans le foie (Dingemanse et Laqueur, 351) ; dans la bile, Gsell-Busse (534) en a trouvé 600 à 800 U. R. par litre ; dans le muscle utérin, dans le psoas de la femme normale (160 à 1.600 U. S. par kg. de tissus frais) (Frank et coll., 475).

Mais la folliculine n'est ni propre à l'homme ni aux mammifères. On en trouve dans le règne végétal, dans la levure de bière, dans la pomme de terre, dans certaines fleurs. Butenandt et Jacobi (166) ont extrait de la noix de palmiste une substance cristallisée qu'ils ont identifiée à la folliculine. Ascheim et Hohlweg (42) ont trouvé de la

folliculine dans les produits bitumeux, dans les goudrons de houille, dans l'asphalte.

De plus, l'action de la folliculine n'est pas spécifique, c'est-à-dire que la folliculine humaine est active chez l'animal et inversement. Toutefois les extraits obtenus à partir des végétaux auraient une action plus lente et plus prolongée que les extraits d'origine animale.

Aussi la folliculine apparaît-elle comme une sorte de manifestation de l'activité cellulaire, avec une sphère de prédilection : la sphère génitale. Et l'on peut se demander si tous les tissus n'élaborent pas des substances œstrogènes (Layani). On peut aussi envisager la transformation en benzoate d'œstradiol de certains stéroïdes dans le tube digestif (Ferrier, 424).

D'autre part nous venons de voir les rapports entre les différentes hormones sexuelles et les hormones de la cortico-surrénale, et l'on peut se demander dans quelles mesures ces hormones ne peuvent se transformer en folliculine ou tout au moins par un mécanisme indirect, modifier l'élimination des substances œstrogènes.

Le métabolisme intermédiaire de la folliculine et ses voies d'excrétion. — 1° MÉTABOLISME DE LA FOLLICULINE. — Nous ignorons à peu près tout de ce métabolisme. Nous savons que

la principale source de formation de folliculine est l'ovaire, mais entre l'ovaire et les organes qui interviennent dans l'excrétion de la folliculine : rein pour l'élimination urinaire, le foie et le tube digestif pour l'élimination par les fèces, les transformations des substances œstrogènes nous sont totalement inconnues, et dans l'état actuel de nos connaissances, nous sommes vis-à-vis des chiffres de folliculine dans les excréta comme un alexique devant un livre (Netter, 871). La folliculine est-elle modifiée, transformée, partiellement détruite, entre le moment où elle est formée et le moment où elle est éliminée ? Il est bien difficile de répondre.

Certains auteurs pourtant ont essayé d'élucider ce problème. Dingemans de Laqueur (351) ont montré que les quantités d'hormone retrouvées dans l'urine ne représentent en général qu'une faible partie de celles qui ont été administrées. Siebke (1066) constate que l'administration de 600 U. S. *per os* quotidiennement pendant plusieurs semaines chez une femme normale, ne modifie pas sensiblement le taux de la folliculine urinaire. De même la quantité d'hormone qui passe par les fèces est faible, de 4 p. 100 à 14 p. 100 de la quantité administrée par voie buccale (Kemp et Pedersen-Bjergaard, 639). Par contre, chez une femme asthénique et aménorrhéique, Frank (471) a pu montrer qu'on retrouve dans l'urine 1/5 de la folliculine injectée. Des expériences de cet ordre ont été faites à l'infini mais n'éclaircissent pas vraiment le problème. Le seul fait qui soit à peu près sûr, c'est que les substances œstrogènes peuvent être détruites dans l'organisme. On peut obtenir une disparition

rapide et presque totale (5 p. 100 de la folliculine ajoutée au liquide de perfusion dans une préparation cœur-poumon-rein (Fee, Marrian et Parkes, 417). C'est au poumon que ces auteurs attribuent le pouvoir destructeur le plus marqué. Les expériences avec les purées d'organes sont encore plus démonstratives. La purée de foie est capable de faire disparaître 95 p. 100 de la folliculine mise à son contact (Silberstein, Molnar et Engel ; Zondek).

2° *LES VOIES D'EXCRÉTIIONS.* — On trouve de la folliculine dans les urines, les fèces, le lait et les sucs digestifs. Nous verrons au chapitre X les taux et les variations des éliminations œstrogènes.

CHAPITRE III

RAPPEL D'HISTO-PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL

Nous ne faisons ici qu'un simple rappel. Tout ce qui, dans ce domaine, touche l'hyperfolliculinie proprement dite sera étudié ultérieurement.

OVAIRE

a) **Histologie.** — L'ovaire prend naissance comme le testicule aux dépens de l'épithélium germinatif de Waldeyer.

Une première prolifération de cet épithélium aboutit à la formation des *cordons sexuels*. Ceux-ci donneront les tubes séminifères des testicules. Ils disparaissent chez la femme. Des reliquats peuvent subsister et être à l'origine de tumeurs ovariennes spéciales : les séminomes.

Une deuxième prolifération de l'épithélium, vers le troisième mois de la vie intra-utérine fournit les *cordons* de Valentin Pflüger. Ils renferment d'une part des ovocytes, cellules volumineuses, et des cellules folliculaires, cellules beaucoup plus petites.

Puis les cordons de Valentin Pflüger se fragmentent en un nombre considérable d'éléments isolés : les *follicules primordiaux*, constitués par un ovocyte entouré d'une rangée de cellules folliculaires ou granuleuses. L'ensemble est enveloppé dans une thèque conjonctive.

Les follicules qui sont au nombre de 300.000 environ à la naissance vont s'atrophier pour la plupart. 300 à 400 d'entre eux seulement arriveront à maturité au cours de la vie génitale de la femme.

Le follicule primordial qui ne dégénère pas et qui fait partie des élus va mourir. La rangée de cellules folliculaires, unique au début, va se multiplier (follicules pauci-stratifiés) et constituer autour de l'ovocyte un massif important : la *granulosa*.

Entre l'épithélium péri-ovulaire et folliculaire apparaît un liquide albumineux spécial : le *liquor folliculi* au sein même de la *granulosa* qui est bientôt creusée d'une vaste cavité remplie de liquide folliculaire : l'*antrum*. En un certain point la *granulosa* fait saillie dans l'antrum. Cette hernie forme le *disque prolifère* ou *cumulus oopho-*

rus qui renferme l'ovocyte. La rangée de cellules folliculaires qui entoure l'ovocyte est appelée *corona radiata*. Entre cette assise et l'ovule : une membrane résistante péri-ovulaire : la *membrane pelucide*.

La *granulosa* est entourée par la *membrane de Slavjanski*, elle-même entourée par la *thèque* du follicule. La partie profonde ou

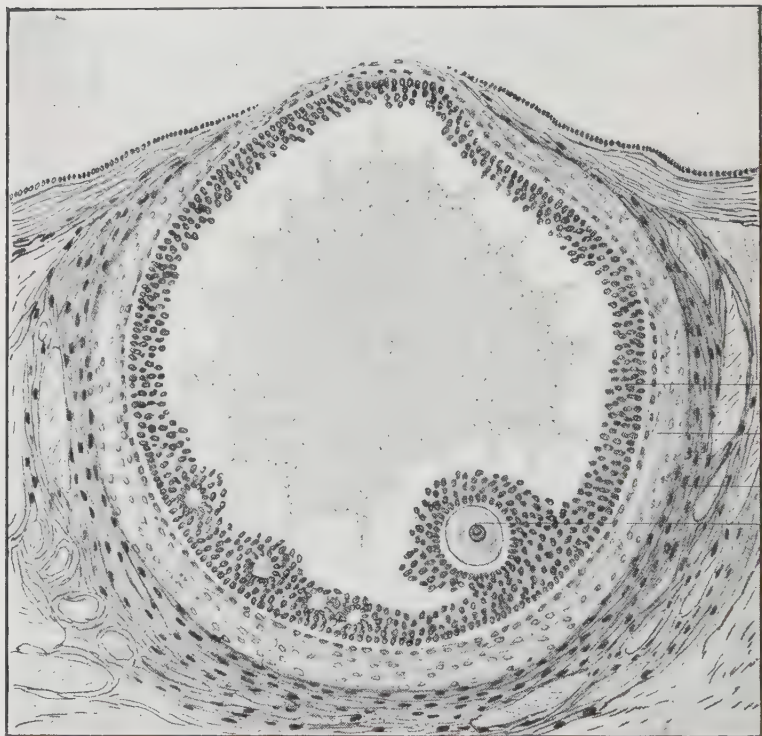


FIG. 3. — La vésicule de de Graaf au stade de développement complet (schématique) (d'après G. CORRE).

thèque interne possède de grosses cellules glandulaires, chargées d'enclaves lipidiques et séparées les unes des autres par un riche système de vaisseaux capillaires (fig. 3).

La maturation du follicule primordial est achevée. Nous sommes en présence d'un follicule de Graaf prêt à être expulsé. Sa taille est considérable. Il a 1 à 2 mm. de diamètre.

Sous quelle influence la rupture folliculaire se produit-elle ? On l'a attribuée à la congestion de la thèque par action hyperhémiante

de la folliculine (Clauberg, 228), à l'influence de la musculature lisse de l'ovaire, à une digestion diastatique de la paroi (Moricard, 839). Nous verrons plus loin le rôle primordial de l'hypophyse dans ce mécanisme.

Quoi qu'il en soit, après avoir expulsé son premier globule polaire, l'ovule rompt son enveloppe et passe dans la trompe pendant qu'il effectue sa deuxième mitose de maturation. L'ovule est alors fécondable, la réduction chromosomiale est effectuée.

L'ovule une fois sorti du follicule, celui-ci revient sur lui-même et sa cavité se remplit de sang. C'est aux dépens de ce reliquat folliculaire que va s'édifier le corps jaune ; la thèque interne qui, nous l'avons vu, est la glande œstrale du follicule, se hérisse d'une série de bourgeons qui, en traversant la membrane de Slavjanski, s'enfoncent de dehors en dedans dans la granulosa, et cette dernière, d'avasculaire qu'elle était, devient fortement vascularisée, les bourgeons thécaux lui envoyant des capillaires extrêmement nombreux qui groupent en petits îlots les cellules folliculaires. Leurs cytoplasmes se chargent d'enclaves lipoidiques. Ainsi se constitue le corps jaune, parmi des cordons de cellules à activité sécrétoire intense, entre lesquels circulent de très nombreux capillaires. Il présente l'aspect banal d'une glande à sécrétion interne. Au bout de 12 jours environ, s'il n'y a pas eu fécondation, il va régresser, progressivement envahi par le tissu conjonctif, il va se transformer en une véritable cicatrice fibreuse : le *corpus albicans*.

Cet aspect très spécial fait qu'on considère actuellement la thèque interne comme la véritable glande endocrine de l'ovaire, comme la source principale des substances œstrogènes, comme la glande œstrale du follicule ovarien. La thèque externe, de nature fibreuse, isole le follicule du parenchyme ovarien.

b) Cycle ovarien. — Ainsi dans une première phase, correspondant à la première moitié du cycle, le follicule mûrit. A cette maturation succède l'ovulation qui se situe grossièrement au milieu du cycle, vers le 14^e jour.

Dans une deuxième phase se forme le corps jaune qui va fonctionner jusqu'aux règles. Tels sont les deux éléments de la sécrétion hormonale ovarienne. A la phase de maturation correspond la phase folliculaire. A la phase du corps jaune correspond la phase lutéinique.

Donc dans la première moitié du cycle les récepteurs génitaux ne se trouvent soumis qu'à la seule action des substances œstrogènes. Dans la deuxième moitié au contraire ils sont soumis à l'action combinée de la folliculine et de la progestérone.

L'UTÉRUS

a) **Histologie.** — Il est constitué par une muqueuse, du muscle, une adventice.

— L'adventice, conjonctivo-élastique est en partie recouverte par le péritoine, d'où son nom de tunique péritonéale.

— Le muscle utérin (myomètre) est un muscle lisse infiltré de tissu conjonctif et comportant trois couches.

— La muqueuse nous intéresse beaucoup plus directement.

A l'état de repos cette muqueuse est mince (1,5 cm.), molle et friable. Elle adhère étroitement au muscle sous-jacent.

Elle est constituée par un chorion cytogène, un épithélium de revêtement, des glandes.

1° Le chorion cytogène est presque uniquement constitué par des fibroblastes, sans fibres élastiques.

2° L'épithélium de revêtement est un épithélium prismatique simple (25-30 μ). Ses éléments se rapportent à trois types.

Les uns ont des cils. Ils sont isolés ou groupés en îlots.

D'autres, plus nombreux, sont dépourvus de cils.

Quelques éléments sont coniques, étroits, très colorables ; ce sont des cellules vieilles ou malades.

3° Les glandes sont des tubes cylindriques longs de 1,5 mm., larges de 50 à 80 μ et espacés de 100 à 200 μ . Elles sont toujours à la surface de la muqueuse. Elles peuvent pénétrer dans le muscle utérin.

L'épithélium est un épithélium de revêtement à une seule couche de cellules étroites et foncées qui se diviseront au stade de régénération. On trouve aussi quelques rares cellules très grosses et claires.

b) **Cycle utérin.** — 1° MODIFICATIONS DE LA MUQUEUSE UTÉRINE.

— Tel est l'aspect de la muqueuse utérine au repos. Mais cette muqueuse évolue au cours du cycle menstruel comme on le sait depuis les travaux d'Hitschman et Adler, de Schröder et de Gobert.

L'aspect que l'on vient de décrire correspond à la période comprise entre la fin des règles et le 8°-10° jour du cycle environ. C'est la période de régénération de la muqueuse. D'un point de vue hormonal, c'est le stade folliculinique pur (fig. 4).

Du 8° au 15° jour, la muqueuse se développe. Le stroma s'œdématise. Les glandes se multiplient, s'agrandissent, sont le siège de mitoses nombreuses. Des artères spiralées prennent naissance dans le chorion. La muqueuse s'épaissit. C'est la phase prolifératrice. Aux environs du 15° jour, survient l'ovulation et avec elle, le corps jaune. Une nouvelle hormone est donc sécrétée : la progestérone. Et sous son action combinée à celle de la folliculine l'endomètre va subir une transformation complète dès le 16° jour. En effet, la folliculine seule

ne peut amener la muqueuse utérine à son stade prémenstruel. Il faut aussi l'influence du corps jaune. Les deux hormones agissant successivement (« one-two reaction » d'Hisaw) sont nécessaires. Mais à partir de ce stade, l'action combinée des deux est non moins nécessaire. Il y a donc à la fois une synergie de succession, et une synergie de simultanéité des hormones ovariennes (Moricard et Robey, 846).

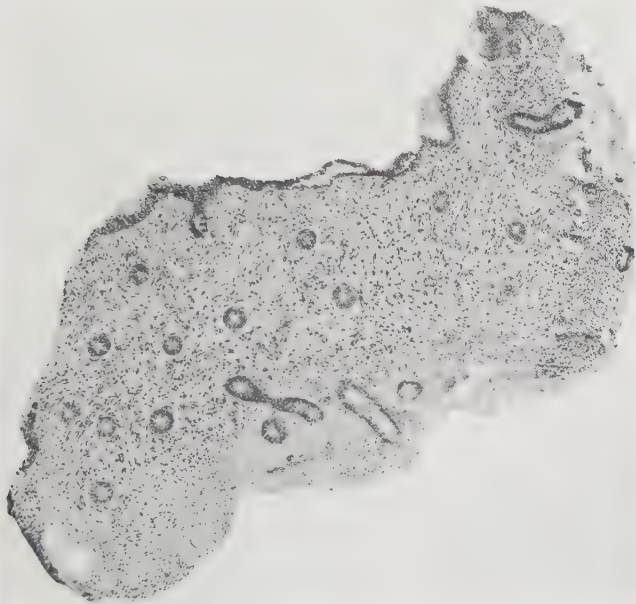


FIG. 4. — Aspect folliculinique pur correspondant au 8^e-10^e jour du cycle.

La folliculine agit donc seule jusqu'à l'ovulation, et associée à la progestérone à partir de ce moment ; la première ayant une action prolifératrice et la seconde une action sécrétrice (Corner, 250).

Et c'est sous cette double influence que se développe la muqueuse utérine.

L'expérimentation a vérifié ces données (Hisaw, 574 ; Hisaw et Greep, 575 ; Hisaw et Leonard, 578 ; Hisaw, Meyer et Fevold, 579 ; Kaufmann, 630 ; Oestergaard, 907, 908 ; Portes et Varangot, 965 ; Allen, 12, 13 ; Corner et Allen, 252 ; Clauberg, 224 ; Weichert, 1164).

Le chorion s'œdématise encore plus. Les artères spiralées deviennent plus nombreuses mais surtout les glandes se modifient profondément : elles deviennent le siège d'une sécrétion intense. Les cellules

de l'épithélium glandulaire se chargent d'enclaves lipidiques qui progressent de la base de la cellule jusque dans la lumière du tube glandulaire. Et le noyau, de basal qu'il était, devient médian. Deux colorations spéciales permettent de mettre cette sécrétion en évidence :

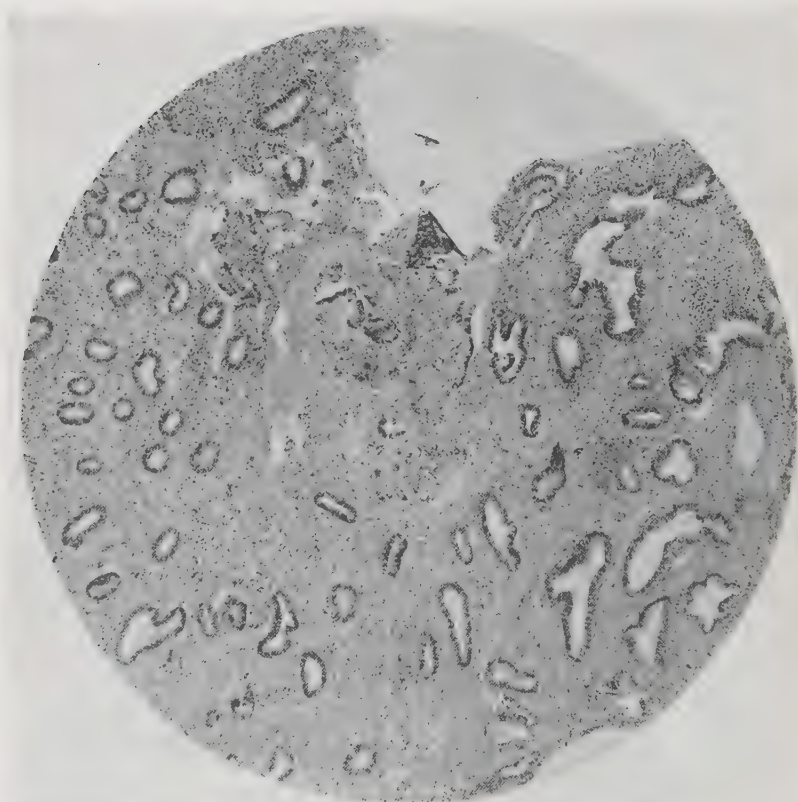


FIG. 5. — Aspect folliculinique intermédiaire correspondant au 16^e-18^e jour du cycle.

On note sur certaines glandes un début d'action progestinique.

celle au muci-carmin, les sécrétions étant muci-carminophiles, celles-ci apparaissent en rose sur un fond marron clair ; et celle à la gomme iodée qui met en évidence de glycogène sous l'aspect de petits bâtonnets brunâtres sur un fond clair, légèrement café au lait. C'est le glycogène qui est le test le plus fidèle de l'action progestinique au début. A ce stade les glandes sont plus volumineuses, un peu

plus sinueuses, mais ont encore gardé schématiquement l'aspect de la période précédente (fig. 5). Cette phase, sécrétoire, que certains appellent déjà d'un point de vue hormonal, phase folliculo-lutéinique est appelée plus justement, croyons-nous, phase folliculinique intermédiaire par Moricard (836) (thèse de Hoon, 595). Aux environs du 20^e-22^e jour, nous sommes toujours en pleine phase sécrétoire, mais un phénomène nouveau se produit : la morphologie

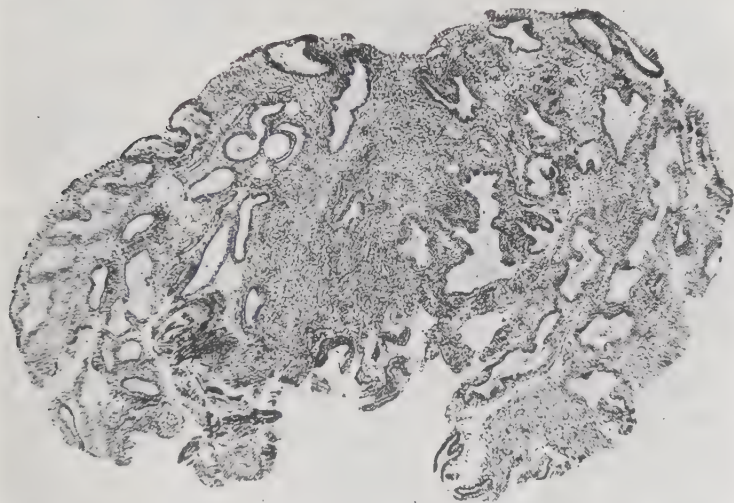


FIG. 6. — Aspect folliculo-lutéinique de la période prémenstruelle.

Les glandes sont sinueuses, festonnées (aspect en dentelle).

Il y a des épines conjonctives.

glandulaire se transforme, les parois glandulaires s'ondulent, s'incurvent. Des éléments du stroma semblent faire pression sur l'épithélium glandulaire et le forcer à s'invaginer, donnant l'aspect, qui est caractéristique, de ce stade, l'*épine conjonctive* (fig. 6).

La multiplication de ces aspects donne aux tubes glandulaires un aspect festonné, invaginé, en dent de scie. C'est ce qu'on a appelé la *dentelle utérine*. Cet aspect est surtout marqué à la superficie, beaucoup moins à la partie basale de la muqueuse ; les vaisseaux sont dilatés au point de soulever par places la surface interne de la muqueuse. Le chorion cytogène est infiltré de leucocytes et très œdémateux. Les éléments sont tuméfiés et tendent à prendre l'aspect de cellules déciduales. La muqueuse est alors à son maximum d'épaisseur (6 mm.). Dans les quelques jours qui précèdent les règles, les

sécrétions se tarissent. Souvent à ce stade on ne trouve plus de glycogène.

C'est le stade folliculo-lutéinique. La muqueuse est prête à recevoir l'ovule fécondé. Si cette dernière éventualité se produit, la muqueuse devient alors une muqueuse de grossesse. Sinon, la phase de desquamation survient et avec elle la menstruation. De petits foyers hémorragiques apparaissent à la surface de la muqueuse, confluent les uns vers les autres et déterminent la chute de l'épithélium. Celui-ci s'élimine en minces lambeaux qui se désagrègent rapidement. Quant aux glandes, leur segment superficiel se détruit parfois. Ce début d'involution s'accompagne d'une infiltration leucocytaire importante (Barthelemez, 63). Et le cycle se poursuit avec une nouvelle phase de régénération.

Pour nous résumer, on peut donc distinguer quatre stades dans l'évolution de la muqueuse utérine.

1° Un stade folliculinique pur (de la fin des règles à l'ovulation) correspondant à une phase prolifératrice.

2° Un stade folliculinique intermédiaire pendant les 4-5 jours qui suivent l'ovulation, marqué par le début de l'action du corps jaune, et caractérisé par l'apparition de glycogène dans l'épithélium glandulaire, correspondant à une phase sécrétoire.

3° Un stade folliculino-lutéinique, jusqu'aux règles suivantes, qui fait suite au précédent et est caractérisé par l'aspect en dentelle de la muqueuse et l'existence d'épines conjonctives.

4° Un stade de nécrose hémorragique qui correspond à une phase de desquamation. C'est la menstruation.

2° *MODIFICATIONS DE LA MUSCULATURE UTÉRINE.* — Encore assez mal connue et assez mal utilisée en clinique. On a constaté une augmentation de la contractibilité utérine en période de préfécondation (stade folliculaire) (Knaus, 596 ; Falls, Lackner et Krohn, 415 ; Palmer et Devillers, 930 ; Palmer, Christeas et Petrescu, 927). Cette contractibilité est mise en évidence par une injection d'ocytocine et décelée chez la femme en introduisant un petit ballon dans la cavité utérine. Au contraire, dans la période prémenstruelle (stade folliculino-lutéinique) il n'y a pas de réponse du myomètre à l'ocytocine.

3° *MODIFICATIONS DU COL UTÉRIN.* — Certains auteurs, Wollner (1915) en particulier, auraient mis en évidence (dans 6 cas sur 9 malades) un cycle histologique défini au cours du cycle.

LA TROMPE

Son exploration clinique n'étant pas possible et son étude n'intéressant pas directement l'hyperfolliculinie, nous n'en dirons que quelques mots :

a) La muqueuse semble suivre un cycle à peu près identique à celui de la muqueuse utérine, avec une phase de prolifération, une phase de sécrétion, une phase de desquamation. On y a même décelé du glycogène (Joel, 615).

b) La musculuse voit sa contractibilité exagérée par la folliculine et diminuée par la progestérone (Manzi, 769). Pour Seckinger et Snyder, les trompes voient leurs contractions augmenter en fréquence et amplitude vers le milieu du cycle.

LE VAGIN

a) **Histologie.** — Le conduit comprend :

— Une tunique externe fibro-élastique.

— Une tunique moyenne musculaire lisse, infiltrée de tissu conjonctif et élastique, constituée de deux sortes de fibres (longitudinales et circulaires).

— La muqueuse, épaisse d'un millimètre environ, présente un épithélium pavimenteux stratifié, des glandes et un chorion.

b) **Cycle vaginal.** — CHEZ L'ANIMAL. — Lataste (702) le premier en 1887 constate que l'épithélium vaginal se modifie au cours du cycle. Cette modification consiste essentiellement en une prolifération et une kératinisation des cellules épithéliales. Elle est particulièrement nette chez les rongeurs. Elle correspond à la phase folliculaire (se trouve dans 1/3 des cas pour Papanicolaou). A partir de l'ovulation, les cellules kératinisées desquament et sont entraînées au moment de la menstruation en même temps que se produit un envahissement leucocytaire.

En 1936, Zondek et Friedman (1217) concluent nettement à l'absence d'évolution caractéristique de l'épithélium vaginal au cours du cycle humain.

En 1939, Mileff dans sa thèse (815) sous la direction de Cotte, estime que l'existence d'un cycle vaginal est très discutable mais reconnaît que la folliculine détermine nettement la surcharge en glycogène et la prolifération de l'épithélium atrophique chez les femmes, ménopausées ou aménorrhéiques.

Quoi qu'il en soit, si cette kératinisation a un énorme intérêt en biologie, car c'est un test d'action folliculinique chez les rongeurs (test d'Allen et Doisy) qui permet le dosage biologique de la folliculine, il en a beaucoup moins en pathologie humaine, vu les renseignements infiniment plus précis qu'apporte l'étude de l'endomètre utérin.

LA GLANDE MAMMAIRE

a) *Histologie.* — Elle est constituée par des acini glandulaires, avec une assise externe myo-épithéliale, une assise interne avec des canaux glandulaires, des canaux excréteurs. Les galactophores sont de gros canaux excréteurs à épithélium stratifié. Un stroma fibreux sépare ces éléments. Enfin il existe des cellules interstitielles (Bizzozera et Vassale) notamment autour des galactophores.

b) *Cycle mammaire.* — Rosenburg, en 1922, étudie le premier la question. La glande est au repos jusque vers le 17^e jour ; dans la période prémenstruelle il y a une prolifération des galactophores. Le stroma s'œdématie. Avec la menstruation se produit une régression de ces phénomènes.

En tout cas l'action de la folliculine et la progestérone ne peuvent modifier la glande mammaire chez l'animal que s'il y a une hypophyse. C'est donc par l'intermédiaire de l'hypophyse qu'elle conditionne la croissance mammaire (Turner (1936), 1133 ; W. O. Nelson (1936), 865). Les autres parties du tractus génital n'ont pas besoin de ce relais.

Ce cycle mammaire est discuté, certains auteurs le nient. Pourtant comme nous le verrons il semble que cliniquement les phénomènes mammaires prémenstruels soient trop fréquents pour ne pas admettre une modification de la glande à ce moment.

Nous avons laissé délibérément jusqu'ici les relations fondamentales existant entre l'hypophyse et l'ovaire. Ce sont elles qui vont maintenant retenir notre attention.

CHAPITRE IV

LE ROLE DE L'HYPOPHYSE DANS LA PHYSIOLOGIE OVARIENNE LE COUPLE HYPOPHYSO-OVARIEN

En décrivant l'acromégalie en 1886, Pierre Marie remarquait déjà : « Un fait qui semble présenter une certaine importance, sinon au point de vue étiologique, du moins au point de vue symptomatologique, c'est la disparition des règles, coïncidant avec le début de l'affection » comprenant qu'entre l'acromégalie et les organes sexuels féminins existaient des liens.

Avec Babinski et Froelich en 1900-1901 et leur description du syndrome adiposo-génital, le problème de l'interrelation gonado-hypophysaire était définitivement posé. Physiologiquement l'ovaire était sous la dépendance de l'hypophyse.

L'isolement d'autres syndromes cliniques comme le syndrome de Simmonds en 1914, de Cushing en 1932 venait confirmer ces faits.

Expérimentalement Cushing (305), P. E. Smith (1079, 1082) ont montré que l'hypophysectomie provoquait l'arrêt de la fonction ovarienne et l'atrophie de tout le tractus génital. P. E. Smith (1080) montrait que ces troubles n'apparaissaient pas si après l'hypophysectomie on greffait des fragments d'anté-hypophyse démontrant ainsi le mécanisme hormonal de l'action hypophysaire sur les glandes génitales.

Ainsi l'hypophyse apparaissait comme « le moteur de la fonction sexuelle » (Zondek).

Les travaux de Camus, Roussy et Mosinger sur les centres infundibulo-tubériens reléguèrent un moment le rôle de l'hypophyse sur un plan secondaire. Ces auteurs montrèrent en effet qu'on pouvait provoquer des troubles ovariens directement par lésion de l'hypothalamus et qu'en somme l'hypophyse n'était qu'un organe secondaire en comparaison des centres nerveux. Cela posait la question capitale d'un centre sexuel, centre nerveux supérieur d'où partaient les commandes et auquel obéissait l'hypophyse.

Les travaux de Cushing et de Rémy Collin montrèrent en définitive que si certaines connexions nerveuses semblaient indispensables

au bon fonctionnement de l'hypophyse celle-ci n'en restait pas moins le moteur central. Quoi qu'il en soit, cette question d'un centre sexuel reste toujours en suspens. Des expériences très contradictoires, venant de la difficulté de l'expérimentation à ce niveau, ont été faites et il semble impossible de conclure actuellement.

C'est la conclusion à laquelle s'arrête M. Courrier dans son dernier cours au Collège de France (282).

Action de l'hypophyse sur l'ovaire.

a) **Le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse.** — Smith (1080) en 1926 découvre que la sécrétion anté-hypophysaire est indispensable au développement des gonades. L'année suivante il prouve l'existence d'un principe folliculino-stimulant d'origine hypophysaire (Smith et Engle, 1086).

La même année Zondek et Ascheim (1214) précisent les effets des substances gonadotropes de l'hypophyse :

Réaction I : maturation folliculaire avec kératinisation vaginale.

Réaction II : formation de follicules hémorragiques.

Réaction III : formation de corps jaune.

Expérimentalement, en effet, les hormones gonadotropes de l'hypophyse ont une action sur la physiologie génitale qui peut se résumer ainsi :

1° *Action sur le développement folliculaire.* — Les travaux de Smith (1079, 1080), Evans (408, 409, 410, 411), Allen (17) aux États-Unis ; de Clauberg (225, 228, 230) en Allemagne, Ascheim et Zondek (1214) qui obtiennent la maturation folliculaire en trois jours par implantation d'hypophyse à la souris impubère, démontrent cette action capitale de l'hypophyse.

2° *Action sur la ponte ovulaire.* — En cinq jours par le même procédé, Ascheim et Zondek, Hill et Parkes (570) aboutissent aux mêmes conclusions en montrant que l'hypophysectomie pratiquée immédiatement après le coït, chez l'animal à ovulation provoquée, empêche l'ovulation ; une heure ou plus après, elle la permet ; ce qui n'implique d'ailleurs pas qu'il y ait une hormone hypophysaire propre à l'ovulation (Allen, 17). Pour d'autres, l'hypophyse antérieure contiendrait même une substance (atrésine) capable de détruire rapidement le follicule ovarien (Loeb, Saxton, Hayward, 751).

3° *Action sur la formation du corps jaune* (Evans et Long, 408). — Les actions sont donc diverses. Elles peuvent tout de même se classer en deux. Celles qui vont de pair avec une action folliculinique. Celles qui vont de pair avec une action progestinique.

Ces constatations ont amené certains auteurs à supposer que l'action gonadotrope est assurée par deux hormones distinctes : une hor-

hormone de maturation folliculaire (F. S. H.) et une hormone de lutéinisation (L. H.) (Zondek, 1206 ; Hellbaum, 558).

De même, dans des expériences de parabiose très remarquables, Witschi et Levine (1189) ont pu montrer d'une façon très précise que l'hypophyse de castration ne possédait qu'un pouvoir F. S. H. et aucun pouvoir L. H.

Pour Max Aron (36) et Fevold (437) au contraire, tout est une question de dose. « Ces dualités n'ont pas été consacrées par des faits décisifs et la question, à mon avis, demeure en suspens » (Aron, 36). Pour ces auteurs, un extrait de gonado-stimuline donne chez l'animal, suivant la dose employée, un effet A ou un effet B.

Le rôle important revient donc au potentiel évolutif propre du follicule ovarien. Evans et Collip partagent l'opinion uniciste.

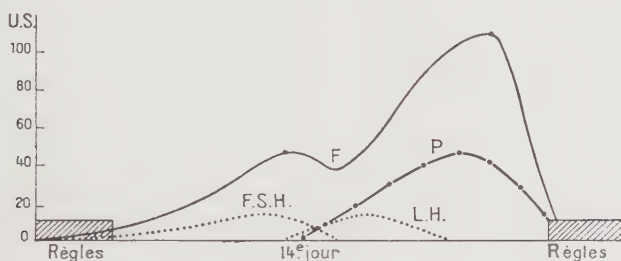


FIG. 7. — Diagramme montrant les variations du taux urinaire de la folliculine, de la progestérone et des hormones gonadotropes au cours du cycle menstruel.

La théorie dualiste en fait rallie la grande majorité des auteurs. Cela n'a d'ailleurs qu'un intérêt strictement physiologique. En pratique tout se passe comme s'il y avait deux hormones gonadotropes, et c'est là le fait à retenir.

b) Le rôle de l'hypophyse dans la physiologie hormonale du cycle. — 1° CYCLE HYPOPHYSCO-OVARIEN. — D'une façon schématique il peut se résumer comme suit :

— Le taux de folliculine croît progressivement pendant toute la durée du cycle pour atteindre un maximum à la période pré-menstruelle. Pour la plupart des auteurs une chute transitoire dans la période pré-ovulatoire donne à cette courbe deux sommets successifs.

— La progestérone suit une courbe analogue à cette différence près que sa production ne commence qu'avec la constitution du corps jaune vers le 14^e jour du cycle.

— La sécrétion de F. S. H. croît jusqu'à l'ovulation et subit à ce moment une chute, puis disparaît définitivement.

— La sécrétion de L. H. à une courbe symétrique mais transposée dans la deuxième moitié du cycle (fig. 7).

2° *INTERPRÉTATION.* — Dans les premiers jours du cycle, c'est-à-dire ceux qui suivent la menstruation (1^{er} jour du cycle = 1^{er} jour des règles), la sécrétion minimale de folliculine déclenche la production de F. S. H. par l'hypophyse. Cette F. S. H. agit directement sur l'ovaire et préside au processus de maturation folliculaire. A mesure que croît la quantité de folliculine sécrétée par la thèque interne, par une régulation automatique, la production de F. S. H. diminue progressivement et disparaît.

Et la production croissante de folliculine provoque l'inhibition de la sécrétion hypophysaire de F. S. H. (Ceci se produit 1 ou 2 jours avant la ponte ovulaire) ; elle déclenche la sécrétion de L. H. qui à son tour va diminuer dès que la progestérone sécrétée par le corps jaune sera en quantité suffisante. La sécrétion par l'hypophyse de chacune des deux gonado-stimulines serait en effet inhibée par l'hormone sexuelle dont elle a elle-même excité la production.

C'est en ce sens qu'on a pu dire que l'hormone folliculaire avait une action lutéinisante (par influence sur la sécrétion de L. H. par l'hypophyse) (Hohlweg et Chamorro, 594).

Ainsi dans un premier temps il y a maturation folliculinique sous l'influence de l'effet A, puis dans un même temps l'effet B qui apparaît juste avant l'ovulation, parachève cette maturation et précède à la formation du corps jaune. Et de même qu'une action combinée progestérone-folliculine est nécessaire à la transformation de la muqueuse utérine, une action combinée F.S.H.—L.H. semble nécessaire à la production de l'ovulation (Hisaw, Greep et Fevold, 578). Des travaux récents de Samuels (1915) et de d'Amour, Funk et Livermann (26) semblent en faveur de l'existence de plusieurs ovulations au cours du même cycle. Une telle éventualité ne fait que retarder la mise en marche du C. J. mais ne modifie pas le mécanisme général.

A partir du moment où le C. J. fonctionne il y a production simultanée de folliculine et de progestérone et sous cette action combinée la muqueuse utérine se transforme et se trouve prête vers le 20-22^e jour à recevoir l'ovule fécondé. Enfin s'il n'y a pas fécondation, folliculine et progestérone voient leur taux s'abaisser brusquement la veille des règles. Et la menstruation survient.

Nous venons de voir rapidement le rôle de l'hypophyse en physiologie ovarienne. Cette glande joue un rôle capital dans les phénomènes de l'ovulation et de la menstruation, de même que dans l'existence des caractères sexuels secondaires. Inversement l'ovaire par l'intermédiaire de ces hormones est capable de modifier profondément le fonctionnement de l'hypophyse.

La physiologie et l'expérimentation en apportent d'innombrables preuves.

Action de l'ovaire sur l'hypophyse.

a) **Modifications anatomiques.** — Après ovariectomie bilatérale il se produit très rapidement des modifications structurales profondes caractérisées entre autres par l'apparition de cellules particulières dites « cellules de castration ». Les avis sont moins unanimes sur les modifications histologiques. Les résultats diffèrent suivant qu'on expérimente sur une espèce animale ou sur une autre. Et même sur une espèce donnée les auteurs ne sont pas toujours d'accord. Chez le rat par exemple il semble se produire le plus souvent un accroissement des cellules basophiles (Nelson, 864 ; Addison, 3 ; Smith, 1085) ; chez le lapin, par contre, Lehman (713) trouve une augmentation des éosinophiles.

b) **Modification de l'activité sécrétoire.** — 1° LA CASTRATION augmente l'activité endocrinienne de l'hypophyse. La teneur de la glande en H. G. s'accroît.

C'est Engle (398) qui le premier a démontré l'existence de ce phénomène. Une rate impubère para-symbiosée avec une rate castrée voit sa maturité sexuelle hyperaccélérée. Engle (397) a pu montrer d'autre part que les implants d'hypophyse de rate castrée avaient une action six à neuf fois supérieure à ceux d'une rate normale. Faits confirmés par Evans et Simpson (410), Hohlweg (592), Severinghaus (1058), Kallas (626).

2° LA MÉNOPAUSE. — De même la ménopause entraîne des modifications hypophysaires identiques à celles de l'ovariectomie.

A la phase d'hyperfolliculinie préménopausique succède une phase où l'ovaire ne fonctionne plus et cela se traduit au niveau de l'hypophyse par une sécrétion exagérée d'H. G. (B. Zondek, 1206).

Par contre, l'injection de fortes doses de folliculine à l'animal intact, détermine une diminution de l'activité gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse (Leonard, Meyer et Hisaw, 717).

Action de la folliculine sur l'hypophyse.

a) **Action générale.** — La folliculine possède la propriété chez l'animal et la femme ovariectomisés de prévenir ou de faire disparaître les modifications anatomiques ou fonctionnelles de l'hypophyse.

Cette propriété n'est d'ailleurs pas spécifique et on a pu constater une compensation identique avec la progestérone (Clauberg et Brei-

pohl, 230) et la testostérone (Rubinstein, Kurland et Goodwin, 1907).

Quoi qu'il en soit, les hormones ovariennes sont capables par leur absence ou par leur présence, d'entraîner des modifications anatomo-sécrétoires de l'hypophyse et c'est là le fait important.

b) *Effets des fortes doses de folliculine.* — Il semble que ce soient Moore et Price (831) en 1932 qui, les premiers, montrent l'action dépressive de la folliculine sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse, et soutiennent l'hypothèse d'une relation réciproque entre gonades et hypophyse.

En 1927, Brouha et Simonnet (140) constataient que « toute diminution du taux de folliculine dans l'organisme entraîne un accroissement de la sécrétion hypophysaire et qu'inversement tout accroissement du taux de la folliculine entraîne une diminution de l'activité hypophysaire ».

Cet effet inhibiteur des fortes doses de folliculine est assez généralement admis. C'est ainsi que B. Zondek (1207, 1208) arrive avec des doses progressives à bloquer toutes les fonctions hypophysaires. La fonction somatotrope en dernier.

Il fait remarquer à ce sujet que si Evans et Long (408) ont pu obtenir des géants avec des injections massives de lobe antérieur d'hypophyse, cet effet disparaît si l'on donne en même temps de très fortes doses de folliculine et qu'on obtient avec ces mêmes doses, en l'absence d'extrait anté-hypophysaire, non plus des géants, mais des nains. G. W. Corner (251), Fevold, Hisaw et Greep (437) constatent chez la guenon, la diminution du taux des H. G. sous l'influence d'injections prolongées de folliculine. Desclin (342) sur le rat blanc. Des faits semblables sont constatés chez la femme (Jones et Mac Gregor, 617).

Donc en fait l'administration prolongée de folliculine produit les mêmes effets que l'hypophysectomie (W. Cramer et Horning, 300 ; Fairlie, 414).

D'ailleurs cliniquement les syndromes d'hypergénéralisme et de puberté précoce n'en sont-ils pas une belle démonstration ? Ces hypergénéraux et ces pubères avant l'âge ne sont-ils pas des sujets de petite taille, dont la croissance ne s'est pas poursuivie par suite de l'action freinatrice de quantités importantes d'hormones génitales sur la fonction somatotrope de l'hypophyse ?

Dans ces cas, en outre, intervient un antagonisme entre l'hormone gonadotrope et l'hormone de croissance (Evans et Simpson, 410).

L'hyperproduction de substances œstrogènes peut entraîner aussi la production de tumeurs hypophysaires (Cramer et Horning, 299 ; Ewen, Selye et Collip, 412 ; Grumbrecht, 533 ; Wolfe et Wright, 1192) (cf. p. 279, hyperfolliculinie et cancer).

Physiologiquement la grossesse s'accompagne de modifications hypophysaires précises. Les noyaux sont pauvres en chromatine ; le

protoplasme, abondant, pauvre en granulations ; les limites cellulaires sont peu nettes (Baniecki, 57 ; Kostkiewicz, 662).

Les cellules chromophobes s'accroissent (Wolfe et Phelps, 1191). On a voulu rattacher ces modifications à la surproduction folliculinaire de la grossesse. Cela est possible. Pourtant cette surproduction folliculinaire est freinée par la surproduction lutéinique. D'ailleurs les hyperfolliculiniques qui sont enceintes ne sont-elles pas particulièrement bien portantes pendant leurs grossesses, « euphoriques » même, ce qui tendrait à prouver que leur hyperfolliculinie gravidique est au contraire moins importante que leur hyperfolliculinie pré-gravidique.

Quoi qu'il en soit, les fortes doses de folliculine ont indiscutablement une action inhibitrice sur l'activité gonadotrope et somatotrope de l'hypophyse. Mais la dose joue un rôle considérable, car suivant celle-ci, il paraît possible d'obtenir à volonté l'inhibition ou la synergie (Selye, Collip et Thompson, 1054).

c) **Effet des faibles doses.** — Cet effet est beaucoup moins connu. Physiologiquement, ainsi que nous l'avons vu, toute diminution du taux de la folliculine entraîne une libération hypophysaire, ce qui revient à dire qu'une faible concentration de l'organisme en folliculine excite l'hypophyse.

Mais expérimentalement cela est difficile à montrer, tout au moins avec une hypophyse normale car la production physiologique de folliculine par l'organisme femelle est elle-même excitatrice et on ne voit pas en quoi un apport extérieur de cette hormone pourrait changer quelque chose.

Toutefois avec une hypophyse fonctionnellement insuffisante, une hypophyse qui, en somme, ne serait pas suffisamment excitée par la folliculine physiologique il se peut qu'un apport extérieur, si minime soit-il, suffise à déclancher le mécanisme.

L'effet parfois bienfaisant de certains produits commercialisés et contenant une quantité minime de folliculine, et qui plus est, s'absorbe par la bouche, pourrait s'expliquer ainsi.

Un argument thérapeutique de grande valeur est apporté par les effets de faibles doses de folliculine *per os*, sur la croissance des enfants, ainsi que l'a récemment montré Ferrier (432). Il semble difficile d'interpréter ce résultat autrement qu'en admettant le rôle excitant que possède la folliculine à petites doses sur le fonctionnement somatotrope de l'hypophyse.

Ainsi pour nous résumer nous voyons que si l'hypophyse est la « master gland » sans laquelle l'ovaire ne peut fonctionner, elle est par contre directement sous l'influence de l'ovaire ; et qu'en somme toute action à point de départ hypophysaire ou ovarien est suivie d'une action en retour.

Ces faits qui jouent un rôle si important en physiologie jouent un

rôle non moins important en pathologie et de même qu'on ne conçoit pas actuellement une lésion hypophysaire sans retentissement sur les gonades, il nous semble qu'on ne peut concevoir une lésion des gonades ou un trouble du fonctionnement des gonades sans un retentissement sur l'hypophyse. C'est en ce sens qu'on peut parler d'un véritable couple hypophyso-ovarien, et que l'hyperfolliculinie comme nous le verrons est à proprement parler un syndrome de dys-harmonie hypophyso-ovarienne.

CHAPITRE V

INTERRELATIONS ENTRE L'OVAIRE, LES GLANDES ENDOCRINES ET LE SYSTÈME NERVEUX

Ce chapitre pourra sembler dépasser les limites d'un rappel physiologique et à ce titre paraître superflu. Pourtant nous avons cru nécessaire, pour venir à l'appui d'idées que nous développerons ultérieurement, d'insister sur tout ce qui, dans l'économie, peut avoir une influence directe ou indirecte sur l'ovaire et son fonctionnement hormonal.

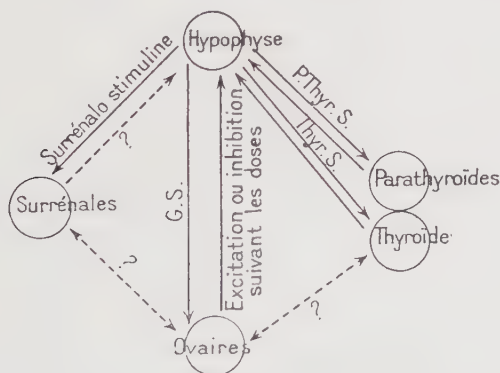


FIG. 8. — Schéma montrant les interrelations entre les différentes glandes endocrines.

L'ovaire, en effet, ne peut être considéré isolément, nous venons de le voir. Mais le couple hypophyso-ovarien ne peut pas plus être considéré comme un système isolé (fig. 8).

Toutes les glandes endocrines forment en quelque sorte des couples séparés avec l'hypophyse. Toutes les glandes endocrines sont donc capables, par l'intermédiaire de cette glande, d'avoir un retentissement sur l'ovaire et inversement.

De plus, aucune transmission hormonale ne peut se faire sans l'aide du système nerveux. Il découle de ceci que toute lésion ou trouble fonctionnel, tant d'une glande endocrine que du système nerveux, peut avoir une répercussion sur l'ovaire, aussi bien dans le sens moins que dans le sens plus, et par suite entraîner une hyperfolliculinie.

Nous verrons dans un premier temps les rapports entre l'ovaire et les autres glandes endocrines, et dans un deuxième temps les rapports entre l'ovaire et le système nerveux.

OVAIRES ET GLANDES ENDOCRINES

Ovaire et corps thyroïde.

a) *Action de l'ovaire sur le corps thyroïde.* — Les modifications que peut subir le corps thyroïde au cours des perturbations ovariennes et du cycle menstruel en particulier, sont connues depuis fort longtemps. Simonnet (1069) dans sa thèse rapporte ce vers de Catulle :

« Noſt illam nutrix orienti luce revisens
Hesterno collum poterit circumdere filo » ¹(1)

Ainsi l'hypertrophie thyroïdienne des jeunes mariées était connue avant Jésus-Christ !

Dans la période prémenstruelle il est fréquent de constater une augmentation du transit intestinal, pouvant se traduire par de la diarrhée, et qui semble en rapport avec une hyperthyroïdie transitoire. En effet, au moment de l'élimination massive de la folliculine, il se produit une libération hypophysaire qui se traduit par une production plus grande de thyro-stimuline, d'où activité plus grande du corps thyroïde. Cette interprétation nous paraît découler de ce que nous savons du couple hypophyso-ovarien et de la dysharmonie hypophyso-ovarienne en général.

L'expérimentation, par contre, apporte des résultats tout à fait contradictoires et souvent en opposition avec cette conception. Pour certains auteurs, en effet, l'ovariectomie provoquerait l'atrophie du corps thyroïde (Andersen et Kennedy, 29 ; Saito, 1012) et l'administration de folliculine ramènerait à la normale le fonctionnement thyroïdien (Kunde, d'Amour, Gustavson et Carlson, 670). L'administration de folliculine à fortes doses, en injections intraveineuses, chez la lapine, provoquerait même l'apparition d'images thyroïdiennes ressemblant à celles du goitre colloïde (Kostkiewicz, 662). Ces faits

(1) (Sa nourrice, en la revoyant au lever du jour, ne pourra plus entourer son cou du même fil que la veille).

prouveraient donc que la folliculine a une action stimulante sur le corps thyroïde, puisque son absence est suivie d'une hypothyroïdie et son excès d'une hyperthyroïdie ; ce qui nous paraît exactement à l'opposé de ce que nous avons vu et de ce que nous avons constaté au cours du cycle menstruel.

D'autres auteurs, au contraire, apportent des résultats inverses, c'est-à-dire que l'ovariectomie entraîne pour eux un hyperfonctionnement thyroïdien (Loeser, 757 ; Aron et Benoit, 38) et l'injection de folliculine un hypofonctionnement (Heyl, de Jongh et Kooy, 566 ; Kliatchko, 652 ; Gessler, 510). Comme toutes les fois où les résultats expérimentaux sont contradictoires, le meilleur moyen est de s'en rapporter à la clinique. Or, indépendamment des modifications du fonctionnement thyroïdien au cours du cycle menstruel que nous avons déjà signalé, il semble que d'une façon générale en clinique, l'ovaire se présente bien comme un inhibiteur de la fonction thyroïdienne ; la fréquence de la maladie de Basedow à la ménopause nous paraît fournir à cette conception un argument de valeur.

Récemment Lederer (712) en a rapporté deux cas fort instructifs. Il s'agissait de deux hyperthyroïdies survenues après castration. Rapportant cette hyperthyroïdie à une hyperproduction de thyro-stimuline par une hypophyse brusquement libérée du frein ovarien, cet auteur a été amené logiquement à rétablir ce frein par de fortes doses de folliculine. Les résultats sur le goitre furent surprenants. Dans les deux cas, au bout de deux mois, les signes d'hyperthyroïdie avaient pratiquement disparu.

Des résultats analogues ont été obtenus par Jonas et Markalous (616) ; Gessler (510).

b) Action du corps thyroïde sur l'ovaire. — Les troubles des règles sont extrêmement fréquents dans les syndromes thyroïdiens, qu'il s'agisse d'hyper ou d'hypothyroïdie.

Certains de ces troubles sont dus à des modifications du métabolisme général, par suite d'une hormone thyroïdienne qui agit trop ou pas assez. Témoins ces aménorrhées des hypothyroïdies guéries par le seul extrait thyroïdien. Mais certains autres troubles sont dus à un mauvais fonctionnement du relais thyroïde-hypophyse-ovaire.

De même qu'il y a un couple hypophyse-ovaire, il y a un couple thyroïde-hypophyse. Max Aron et Benoit (37, 38) ont bien mis en évidence ces interrelations entre l'hypophyse et la thyroïde.

Ils ont constaté que dans le myxœdème, les taux de gonado-stimuline et de thyro-stimuline sont supérieurs à la moyenne et qu'inversement chez les basedowiens ils sont abaissés et font le plus souvent défaut.

Aron explique ces faits de la façon suivante : la lésion touche primitivement la thyroïde. En cas d'hyperthyroïdie, il y a inhibition hypophysaire ; le taux de thyro-stimuline et gonado-stimuline dimi-

nue ou disparaît. En cas d'hypothyroïdie il y a libération de l'hypophyse : ces hormones se trouvent en quantités importantes. Ceci montre clairement qu'une lésion thyroïdienne peut modifier la production des gonado-stimulines hypophysaires et par suite retentir profondément sur le fonctionnement ovarien.

En U. R. S. S., Lebedeva (708) a montré que l'extirpation de la thyroïde fait disparaître les cellules éosinophiles de l'hypophyse et apparaître des cellules fortement vacuolées (cellules de thyroïdectomie). L'implantation de thyroïde ramène l'hypophyse à un état presque normal.

Ces faits sont à rapprocher des effets des fortes doses d'extrait thyroïdien sur le fonctionnement ovarien.

Celles-ci retardent la puberté chez le rat (Costa et Carlson, 253), ralentissent la ponte chez la poule (Zawadowsky, 1201 ; Parhon et Goldstein, 940), et peuvent même provoquer l'avortement (Courrier, 282). Par contre, la thyroïdectomie donnerait des résultats nuls ou peu nets pour Evans et Long (407). Mais il est certain que l'hormone thyroïdienne exerce dans l'ensemble une action dépressive sur l'ovaire comme l'a montré Kamionsky (627).

Ainsi, que l'interaction ovaire-thyroïde se passe directement ou par l'intermédiaire de l'hypophyse, elle n'en existe pas moins.

Ovaires et parathyroïdes.

Ces rapports, qui sont encore très peu précisés, ne peuvent s'étudier qu'en fonction du seul test expérimental qui nous renseigne sur le fonctionnement des parathyroïdes : les variations de la calcémie. Sa valeur est d'ailleurs bien incertaine et bien discutable.

En premier lieu on a pu constater une chute de la calcémie dans la période prémenstruelle (Dixon, 352 ; Frei et Emerson, 421) ainsi que pendant la grossesse (Widdows, 1176 ; Mazocco et Moron, 799). Par contre, d'autres auteurs ne trouvent pas de variations appréciables.

Les effets de l'ovariectomie sur le métabolisme du calcium sont très diversement appréciés. Pour les uns il s'élève, pour d'autres il ne varie pas ; pour d'autres enfin il s'abaisse.

Les effets de la folliculine sur la calcémie sont aussi discutés. Il semble toutefois qu'elle exerce plutôt une action hypocalcémiante.

Malgré ces résultats assez imprécis, nous pensons avec Simonnet (1069) qu'il existe une relation ovaro-parathyroïdienne, relation qui s'exercerait par l'intermédiaire de l'anté-hypophyse, la folliculine diminuant la sécrétion parathyréotrope. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette notion quand nous parlerons des rapports de l'hyperfolliculinie et de la tétanie (p. 259).

Ovaire et glande mammaire.

Action de l'ovaire sur la glande mammaire. — Nous avons déjà dit quelques mots de l'action de la folliculine sur la glande mammaire (pp. 15 et 32). En fait les interactions ovariens-glande mammaire sont assez complexes.

Ces interactions sont connues depuis longtemps. Les chirurgiens avaient pratiqué l'ovariectomie dans le but d'améliorer le cancer du sein. Les expériences classiques de Loeb (746) et de Cori (249) sur le rôle de l'ovaire dans le développement du cancer mammaire sont bien connues. Nous verrons ces relations plus en détail p. 274 et suiv.

L'ovariectomie pratiquée chez les animaux impubères entraîne l'atrophie mammaire (Halban et Knaier en 1899 ; Kehrer en 1901, Foges en 1905). Par contre les greffes ovariennes permettent ce développement (Knaier, 1900 ; Foges, 1905 ; Cramer, 1906 ; Bond, 1906 : références prises dans la thèse de Mathey, 784).

Ce rôle a été attribué à la fonction progestinique de l'ovaire (Ancel et Bouin, 28) en 1911. Mais dès 1917, Loeb et Hesselberg (750) montraient l'action du liquide folliculaire sur la glande mammaire.

Cette action est maintenant admise par tous les auteurs et on peut la résumer en disant que la folliculine agit plus spécialement sur les canaux galactophores et l'association folliculine et lutéine sur le système alvéolaire, quoique pour certains, le développement complet de la glande mammaire puisse être obtenu par la folliculine seule, tout au moins chez le cobaye (Turner, 1133).

Mais un troisième facteur intervient et c'est l'hypophyse. Alors que pour certains l'action exercée par les hormones ovariennes sur la glande mammaire est directe et sans relais hypophysaire (Frederikson, 480), pour d'autres, cette action se fait par l'intermédiaire de l'hypophyse (Gomez et Turner, 518 ; Lyons et Pencharz, 765) et chez l'animal hypophysectomisé la folliculine est sans effet sur la glande mammaire. Localement en tout cas la folliculine semble avoir une action hyperplasiant et on a proposé pour le développement des seins insuffisants, des pommades à base d'œstrogènes (Ravina, 980 ; Burrows, 158 ; Bryde, 145).

Toute autre semble être l'action de la folliculine au cours de la lactation. L'hypophyse semble alors jouer le premier rôle avec son hormone lactogène : la prolactine (Kenny et King, 644 ; Mavromati, 792), et si l'ovaire semble indispensable à la lactation en ce sens qu'on ne peut l'obtenir ni chez l'animal pubère (Allen, Gardner et Diddle, 20), ni chez l'animal castré (Werner, 1168) ; il a, par contre, un effet freinateur sur cette sécrétion.

C'est ainsi qu'avec des substances œstrogènes naturelles ou de synthèse on peut interrompre facilement la lactation (Bréa et Gaudara, 128 ; Hoffmann, 591 ; Walsh et Stromme, 1162).

Action de la glande mammaire sur l'ovaire. — Inversement d'ailleurs la glande mammaire a une action sur l'ovaire. L'extrait mammaire chez l'animal favorise l'œstrus et provoque l'atrophie de la région utéro-ovarienne. Cet effet ne se produit plus si l'animal est castré (Fana, 416).

Là encore il y aurait balance entre ces deux glandes endocrines ; l'ovaire stimulant la glande mammaire et celle-ci, inversement, pouvant freiner l'ovaire si la stimulation est telle que la glande mammaire s'hypertrophie.

On connaît d'ailleurs en thérapeutique l'action bienfaisante de l'extrait mammaire sur certains hyperfonctionnements ovariens (Perrault, Stévenin).

Ovaire et surrénales.

Action des ovaires sur la surrénale. — Durant l'œstrus les cellules de la zone fasciculaire et les îlots cellulaires voisins de la médullaire sont hypertrophiés et se surchargent de lipoides (Andersen et Kennedy, 29 ; Corey et Britton, 248). La gestation entraîne des modifications importantes dans la structure de la surrénale (zone X), se traduisant par une surcharge en lipoides (Howard-Miller, 598).

Expérimentalement les effets de l'ovariectomie et de la folliculine sur le fonctionnement de la surrénale sont assez peu nets.

Après castration, la cortico-surrénale s'hypertrophie et se charge de lipoides (Vignes, 1155). Elle s'atrophie pour Andersen et Kennedy (29) et Brauer (126).

Il semble que la castration rende l'organisme plus sensible à l'action de l'adrénaline et Serdjukow (1055) et Elek (391) ont pu empêcher la glucosurie adrénalinique de l'animal castré, en injectant des extraits ovariens.

Quant à l'action de la folliculine sur la surrénale elle est diversement interprétée et les résultats de l'expérimentation sont très contradictoires. Pas d'action pour les uns, hypertrophie pour les autres.

Il semble que les symplasmes phagocytaires de la surrénale apparaissent plus précocement et plus abondamment chez la souris injectée avec des substances œstrogènes (Lacassagne et Raynaud, 684).

Ces mêmes auteurs pensent que les altérations du cortex surrénal obtenues à la suite d'injections répétées de folliculine, sont dues indirectement à l'hypophyse (685).

La progestérone, dont les rapports sont très étroits chimiquement avec la désoxycorticostérone, maintient en vie, à la dose de 4 mgr. par jour, des rats décapsulés (Caridroit et Gley, 188).

Action de la surrénale sur l'ovaire. — Chez le rat, un des rares animaux chez qui la surrénalectomie double n'entraîne pas la mort

immédiate, on peut constater au bout de deux semaines des lésions au niveau de l'ovaire. Mais il est assez déconcertant de voir que ces lésions sont atrophiques ou hypertrophiques suivant les auteurs, et que même pour certains il n'y en aurait pas du tout.

Bref on voit que l'expérimentation n'apporte pas grand chose quant aux interrelations ovariens-surrénales.

Et pourtant les données chimiques et cliniques sont en faveur de ces relations.

1° D'UN POINT DE VUE CHIMIQUE nous avons vu les rapports étroits entre la progestérone et la cortine (p. 13).

D'autre part, la cortico-surrénale renferme des corps cestrogènes et de la progestérone.

Des effets similaires de la progestérone et de la cortine ont été constatés (Miescher, Fischer et Tschopp, 812 ; Hoffmann, 590 ; Hohlweg, 593 ; Klein et Parkes, 651).

On a pu maintenir la grossesse chez des animaux castrés avec de la cortine, de même qu'on a pu provoquer des avortements (Courrier, 279).

2° CLINIQUEMENT on observe des modifications des règles et des modifications du tractus génital dans certaines tumeurs de la cortico-surrénale avec virilisme et hirsutisme (syndrome de Cooke-Apert-Gallais).

Il est rare que les règles ne soient pas perturbées, dans la maladie d'Addison, mais il n'est pas certain que cette action de la surrénale sur l'ovaire soit directe.

Quoi qu'il en soit, les rapports entre ovaires et surrénales, qu'ils soient directs ou par relais hypophysaire sont encore peu connus et ne permettent pas de tirer des conclusions.

Ovaire et épiphyse.

Biach et Hülles (96) ont pu montrer que la castration entraîne des lésions atrophiques de l'épiphyse.

Par contre la destruction de l'épiphyse au thermocautère ne modifie ni le développement, ni la puberté du rat (Castillo). Mais l'extirpation de cette glande favoriserait le développement des testicules.

Brouha et Simonnet (138), Engel (394) ont pu préparer à partir de l'épiphyse des extraits doués d'un pouvoir œstrogène.

Malgré ces faits il est difficile de faire un rapport très précis entre l'épiphyse et l'ovaire. Pour Calvet, l'épiphyse aurait un rôle inhibiteur sur l'ovaire, et c'est par suite de la disparition de cette inhibition épiphysaire (les tumeurs de la glande pinéale sont le plus souvent des tératomes destructeurs de la glande) que pourrait se déve-

lopper le syndrome de puberté précoce qu'on constate dans le tableau clinique de ces tumeurs. En fait, le rôle de l'épiphyse est très discuté.

Ovaire et thymus.

Les relations entre l'ovaire et le thymus sont certaines mais sont extrêmement imprécises du fait que l'on discute toujours pour savoir si le thymus est une glande à sécrétion interne, un vestige atavique ou un organe lymphoïde. Hammar (547) est le premier qui montre les relations unissant l'involution thymique au développement des organes génitaux. Cette action antagoniste des glandes génitales sur le thymus fut retrouvé par la plupart des auteurs récents dans les différentes espèces animales (Worms et Klotz, 1196 ; Rowntree, 1004, 1006 ; Huf, 602).

C'est ainsi que la castration empêche l'involution thymique et que les hormones sexuelles accélèrent l'involution de cette glande (Chasagne, 205).

C'est ainsi qu'avec 3,1 unités Allen de folliculine par jour pendant 19 jours, Lanson, Heller et Sevringhaus (696) ont pu obtenir un retard d'involution thymique sur des rates castrées. Les grosses doses, par contre (50 à 100 U. S. par jour), provoquent chez le jeune rat, mâle ou femelle normal ou castré, une régression du thymus en 20 à 30 jours (Carrière, Morel et Gineste, 192).

Ces faits expérimentaux sont à rapprocher de l'habituelle involution du thymus qui se produit au cours de la grossesse.

L'extrait thymique, par contre, a une action stimulante pour les gonades et l'ovaire en particulier.

Rowntree, Clark et Hanson (1006) obtiennent une puberté précoce avec l'administration répétée d'extrait thymique.

L'extrait de thymus administré continuellement à travers plusieurs générations de rats provoque une précocité et un développement remarquables chez les jeunes. De même il augmente la fertilité des rats adultes (Rowntree, 1004 ; Odinet, 905).

Ovaire et endo-pancréas.

On a constaté que l'ovariectomie entraînait des altérations des îlots de Langherans (Abel, 2) et qu'en clinique le diabète était aggravé par la castration et la ménopause.

A l'inverse, la folliculine semble avoir une action hypoglycémisante, mais par relais hypophysaire puisque cette action se manifeste chez l'animal dépancréaté (Rathery, Kourilsky et Laurent, 978).

Enfin l'insuline, administrée d'une manière continue, détermine-

rait des altérations histologiques de l'ovaire, et en troublerait le fonctionnement (Consoli, 242 ; Cotte et Pallot, 263).

Par contre, de petites doses d'insuline influenceraient favorablement certaines ménorragies, notamment celles de la ménopause, et certaines aménorrhées (Cotte, 255 ; Ulrich, 1141).

OVAIRE ET SYSTÈME NERVEUX

Rôle du système nerveux central sur la sécrétion hormonale.

— La sécrétion hormonale elle-même est sous la dépendance du système nerveux. Le phénomène sécrétoire, en effet, s'accompagne d'une vaso-dilatation considérable des vaisseaux glandulaires, vaso-dilatation qui est sous la dépendance directe du sympathique artériel et péri-artériel. Il découle de ceci qu'un trouble de fonctionnement du système nerveux vasculaire peut modifier le fonctionnement glandulaire.

C'est ainsi que la section de nerfs innervant la surrénale est suivie d'hypoproduction d'adrénaline et d'atrophie de la glande (Stewart). Un certain nombre de réflexes neuro-endocriniens montre encore mieux cette action du système nerveux sur la sécrétion hormonale.

Réflexe lactogène. — Par la simple succion du mamelon, l'hypophyse libère la prolactine (Selye, Collip et Thomson, 1054). Et cet influx nerveux de commande hypophysaire à point de départ mamelonnaire est transmis par l'axe cérébro-spinal comme le prouvent les expériences d'Ingelbrecht et de Desclin.

Réflexe opto-hypophysaire. — La lumière artificielle permet d'obtenir chez les oiseaux, en hiver, une ponte d'été chez la femelle, et des spermatozoïdes chez le mâle (Rowan, Bissonnette, Hills et Parkes, J. Benoit). Les testicules de canard augmentent de 60 fois leur volume en 20 jours par la seule lumière artificielle (J. Benoit).

Tous ces faits ne s'observent plus si l'on opère sur des animaux hypophysectomisés, ce qui prouve bien que l'hypophyse est le relais indispensable. Cette conduction nerveuse se ferait grâce aux fibres rétino-tubériennes (Roussy et Mosinger).

C'est aussi à l'influence de la lumière qu'est dû le réflexe opto-pituitaire-pigmentaire qui provoque la dilatation des mélanophores chez les batraciens.

Réflexe du col utérin. — Le coït ou l'excitation mécanique du col provoque, chez les femelles à ponte provoquée, l'ovulation d'une part (Greenlich), et un état de pseudo-grossesse d'autre part, par prolongation d'activité du corps jaune.

Or sans hypophyse, ce phénomène ne se produit pas (Fee et Parkes).

Donc c'est par l'intermédiaire de l'hypophyse que se produisent ces phénomènes ovariens.

Quelle est la voie empruntée ? C'est là où les choses deviennent extrêmement curieuses.

En effet, avec l'excitation mécanique du col, on a pu montrer que si le sympathique cervical est sectionné, l'influx ne passe pas.

Or si l'on remplace l'excitation mécanique du col par un coït stérile, il y a bien prolongation du corps jaune, malgré la section du sympathique. Ainsi, le trajet emprunté par l'influx nerveux pour se rendre à l'hypophyse n'est pas le même suivant qu'il y a excitation mécanique du col ou coït stérile. Ces faits ont été repris en détail et définitivement confirmés dans des expérimentations très précises par Haterius en 1937.

Le simple coït est donc vraisemblablement capable d'agir directement sur le cortex, et indirectement sur l'hypophyse par l'intermédiaire de l'hypothalamus, ce qui pose la question de l'existence d'un centre sexuel.

Cette question, pour passionnante qu'elle soit, sort du cadre de notre sujet. Nous dirons juste que les expérimentations sont très contradictoires, qu'elles n'emportent pas la conviction et que pour le moment la question reste en suspens.

Nous venons de voir en parlant de ces réflexes neuro-endocriniens le rôle important du sympathique cervical dans la conduite de l'influx nerveux.

Cela n'a d'ailleurs rien que très normal puisque le sympathique cervical innerve l'anté-hypophyse. Il innerverait même la post-hypophyse pour Roussy, l'hypophyse en entier recevant, pour cet auteur, une double innervation sympathique et parasympathique (venant des noyaux du tuber) et étant de ce fait en rapport avec toutes les excitations sensibles et sensorielles.

Quoi qu'il en soit, l'extirpation de ce ganglion provoque chez l'animal un hyperfonctionnement hypophysaire s'accompagnant de modifications histologiques. Roussy (1002), Friegood et Pincus (483) déclenchent l'ovulation chez la lapine par excitation de ce ganglion.

Watts et Rahe, après stimulation unilatérale du sympathique cervical des nerfs thyroïdiens, constatent une augmentation de la teneur en iode dans la moitié correspondante de la glande thyroïde.

Récemment Netter (872) a repris ses travaux en clinique humaine. Opérant sur des femmes à cycle anovulatoire (prouvé par la biopsie endométriale qui ne montrait aucune transformation lutéinique) il a pu provoquer l'ovulation chez ces femmes par infiltration novocaïnique du ganglion stellaire ; la preuve de cette ovulation lui étant fournie le cycle suivant par une nouvelle biopsie endométriale qui montrait cette fois une transformation lutéinique.

Les progrès et l'extension des méthodes de Leriche ont rendu courantes ces infiltrations et ont permis d'améliorer un bon nombre de

troubles gynécologiques et hormonaux ; ces infiltrations pouvant être faites aux différents étages du sympathique.

Rôle du système nerveux au niveau des récepteurs. — Ganglions sympathiques, plexus terminaux et cellules interstitielles de Cajal forment le système nerveux intraviscéral de chaque organe. Ces éléments nerveux jouent certainement un rôle dans la réceptivité du récepteur à l'hormone.

D'aucuns ont prétendu, en s'appuyant sur la réussite des transplantations de glandes, que si des glandes ainsi transplantées, donc coupées de leur système nerveux, pouvaient fonctionner, c'est que le système nerveux périphérique ne jouait aucun rôle dans leur fonctionnement. En fait, « l'innervation d'une glande n'existe pas » (Courrier, 282). Elle est impossible à réaliser vu l'intrication intime de la glande et du nerf. C'est ainsi que chaque fois qu'on arrive à prélever des tissus récepteurs restant au contact de leur tissu conjonctif propre, on obtient *in vitro* des réactions aux hormones. Sans conjonctif par contre on n'obtient rien. Or c'est le tissu conjonctif qui contient les cellules de Cajal (Champy et Coujard, 204).

Un certain nombre de faits expérimentaux et cliniques semblent difficiles à expliquer si l'on ne fait pas intervenir le système nerveux. La thyroxine, par exemple, détermine chez les batraciens tous les phénomènes de croissance caractéristiques de la métamorphose. Or les zones et organes qui croissent ne sont pas les mêmes dans des espèces différentes. Cela est vraisemblablement dû à des variations du système nerveux local, ce qui fait qu'à côté de zones sensibles existent des zones parfaitement insensibles (Champy, 202). Decourt, dans la thèse de son élève Declety (333) signale un cas très curieux de gynécomastie unilatérale chez un homme ayant reçu une blessure du même côté. Courrier et Gros signalent les modifications électives de la « peau sexuelle » chez le singe.

De même c'est la partie supérieure du vagin qui réagit la première à l'action de la folliculine.

Pourquoi, fait remarquer Champy (202), les myomes utérins par exemple, sont-ils localisés et n'atteignent-ils pas tout l'organe d'une manière homogène, s'il n'intervenait pas un phénomène nerveux.

C'est à Coujard que revient le mérite d'avoir montré le premier le rôle du système nerveux périphérique et intraviscéral dans le mécanisme de ces phénomènes. Decourt (334) pense qu'il s'agit de malformations constitutionnelles d'ordre génétique.

Quoi qu'il en soit, le sympathique terminal paraît être le substratum essentiel de la réceptivité aux hormones et quand le sympathique est altéré ou absent, la réaction hormonale est affaiblie ou nulle. On s'explique ainsi les asymétries de développement des organes récepteurs et les anomalies de sensibilité (Champy et Coujard, 204).

INFLUENCES DIVERSES

D'autres facteurs peuvent encore venir perturber le fonctionnement d'une glande et modifier sa sécrétion.

L'hérédité. — Zondek fait jouer à l'hérédité un rôle dans les hyperplasies glandulaires. Empruntons ses propres termes : « Plusieurs indices donnent à penser que les anomalies de la constitution des organes endocriniens se transmettent héréditairement. Les mêmes organes hormonaux présentent des anomalies chez l'enfant et chez la mère. Nous pouvons ici signaler les recherches expérimentales de A. Seitz qui constate que chez la descendance de lapins thyroïdectomisés, l'hypophyse est très souvent hypertrophiée, tant dans ses dimensions relatives que dans le caractère histologique de ses composants cellulaires ; chez les petits d'animaux dont les glandes surrénales ont été enlevées, le thymus et les follicules spléniques étaient agrandis. On peut donc présumer que dans l'organisme du fœtus ou de l'enfant, une différence de l'apport maternel de certaines hormones est compensée par la production d'autres hormones et que ceci amène l'hyperplasie des glandes correspondantes. A notre avis, l'hyperplasie des glandes hormonales doit être considérée comme une des principales réactions à certaines modifications cellulaires des organes placés sous leur dépendance. C'est un fait d'expérience courante que les maladies généralement attribuées à des altérations endocriniennes sont d'une particulière fréquence dans certaines familles (Basedow, obésité...) » (H. Zondek, 1213).

Rôle du psychisme et des émotions. — On connaît la célèbre observation de Beaumont (72) en 1833, relative à un chasseur canadien ayant une fistule gastrique post-traumatique et chez lequel on pouvait observer les perturbations sécrétoires du suc gastrique sous l'effet de l'émotion. Par la suite ces faits furent objectivés expérimentalement par Pavlov (948). C'est ainsi que « la représentation de l'agréable et du désagréable semblent pouvoir agir directement comme excitant glandulaire » (Mayer, 795). De même Cannon (185, 186) a insisté sur le rôle de l'émotion dans les sécrétions hormonales, notamment en ce qui concerne la sécrétion adrénalinique.

Une vieille coutume hindoue consistait, pour savoir si un homme était coupable ou non d'un crime, à lui placer dans la bouche une cuillerée de riz. Le riz demeurait-il sec, l'inculpé était déclaré coupable. On pensait en effet que la conscience de son crime suffisait à suspendre la sécrétion salivaire (cité par Brousseau, 141).

Expérimentalement, on modifie à volonté le cycle des rats femelles, par un simple déplacement de cage, par la présence de mâles dans la

cage voisine, etc... (Fischer et Engel, 445). On peut constater très souvent en clinique cette influence du psychisme sur le fonctionnement glandulaire. Les règles en particulier sont essentiellement modifiables par les émotions, la peur, la crainte. Théobald (117) cite l'observation très curieuse d'une femme de trente ans, qui redoutait une grossesse éventuelle. Lorsqu'elle vit avec son mari, elle est très mal réglée, présente des périodes d'aménorrhée durant plusieurs mois. Lorsque celui-ci s'absente pour ses affaires, parfois pendant plusieurs mois, cette femme est très bien réglée. Ces phénomènes durent depuis 13 ans.

Inversement, on connaît la fréquence des grossesses nerveuses chez les femmes qui désirent un enfant.

On peut de même retarder à volonté la menstruation par la simple hypnose, ou au contraire les faire venir à date fixe (Mayer, 795).

Récemment, Decourt (335) a présenté plusieurs cas d'aménorrhée guéris par la simple persuasion (Certains auteurs ont aussi obtenu des résultats surprenants par simple hypnose (Kroger et Freed, 667). Dans les expériences détaillées et récentes (1943), Snodgrass, Rock et Menkin (1091) ont montré que la simple émotion pouvait provoquer ou inhiber l'ovulation.

De même chez l'homme, l'impuissance, qui dans l'immense majorité des cas est uniquement psychique est très souvent guérie par la psychanalyse (Parcheminey, 936).

Notre maître de Gennes, raconte souvent l'histoire d'un de ses infirmiers pendant la guerre de 1914-1918 qui, à la suite d'une émotion très violente, a vu dans les 48 heures s'installer une maladie de Basedow typique, particulièrement grave, avec en 8 jours l'apparition d'une calvitie complète. Au cours des émotions violentes de 1940, combien de femmes ont vu leur cycle génital perturbé. Le plus curieux c'est que ces troubles qui, au premier abord, sembleraient ne devoir être que purement fonctionnels, peuvent entraîner des lésions organiques. Stieve (1099) récemment, a fait en Allemagne des études sur l'influence de la peur et l'influence du psychisme sur la structure et les fonctions des organes génitaux de la femme. Dans les prisons notamment, l'aménorrhée est de règle. D'un point de vue anatomique, cet auteur a constaté que les corps jaunes disparaissent et les follicules s'atrophient. L'ovule dégénère, puis la granulosa et la thèque interne.

Ces sinistres constatations ne sont-elles pas une preuve magistrale qu'un simple trouble fonctionnel peut entraîner des troubles organiques considérables, et « qu'au-dessus de la lésion, il y a la fonction troublée » (Leriche, 723).

Dans tous ces cas c'est certainement par influence directe sur le cortex cérébral que l'émotion déclenche ces troubles. Et par l'intermédiaire du diencephale l'hypophyse est mise en marche.

C'est en somme exactement le mécanisme que nous avons vu à

propos de l'obtention d'un corps jaune gravidique par le simple coït chez la lapine dont toutes les communications nerveuses sont coupées.

D'après Langdon-Brown (691) le diencephale tiendrait plus spécialement l'expression de l'émotion sous sa dépendance.

Rôles divers. — De nombreux auteurs ont insisté sur le rôle des vitamines et des biocatalyseurs dans le mécanisme de l'action hormonale (Fiessinger, 441 ; Seitz, 1052 ; Moricard et Gothie, 842 ; Euler, 406).

Nous avons vu l'influence de la lumière. La lumière intense aurait même un retentissement néfaste sur le cycle ovarien et l'hyperplasie glandulo-kystique serait plus fréquente en été (Kirchoff).

On connaît l'influence des climats et des saisons sur les règles de certaines femmes. Telle femme bien réglée à Paris sera aménorrhéique dès qu'elle arrivera à la mer.

Le froid, par l'intermédiaire de l'hypophyse, provoque une hyperactivité thyroïdienne, pouvant ainsi provoquer certains troubles des règles.

Ainsi, nous voyons l'importance du rôle du système nerveux dans le fonctionnement des endocrines. Ce rôle est extrêmement complexe notamment en ce qui concerne les relations des centres nerveux du plancher du troisième ventricule et de l'hypophyse. Mais en tout cas il est capital. D'une part, parce que les interrelations hormonales entre l'ovaire et l'hypophyse nécessitent un système nerveux intact ; d'autre part, parce que des influences apparemment minimes comme la lumière, les émotions, sont capables par son intermédiaire de modifier l'équilibre hormonal.

On voit l'intérêt de ces deux remarques et les conclusions qu'on peut en tirer pour la pathologie et la genèse de certains syndromes. Quoi qu'il en soit, le nerf n'a pas plus à céder la place à l'hormone que l'hormone n'a de place à céder au nerf. Il n'y a pas plus, en endocrinologie génitale, de phénomènes purement nerveux que de phénomènes purement hormonaux, mais il y a des phénomènes neuro-endocriniens et, comme le fait remarquer Cotte (255), « la notion des glandes endocrines sans rapport avec le système nerveux comme la concevait Gley doit être abandonnée pour faire place à celle d'un système endocrino-sympathique ».

CHAPITRE VI

MODIFICATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DANS L'HYPERFOLLICULINE

Nous verrons dans une première partie l'anatomo-pathologie de l'hyperfolliculine avec hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, la seule classique en somme ; et dans une deuxième partie les aspects endométriaux que nous avons rencontré dans l'hyperfolliculine « fonctionnelle ». Cette distinction que nous justifierons repose non seulement sur des données histologiques, mais sur des données cliniques, en particulier les hémorragies utérines qui sont la règle dans le premier cas et que nous n'avons jamais rencontré chez nos malades.

LES OVAIRES

1° *Macroscopiquement*, les ovaires sont augmentés de volume et œdématiés, parfois petits et durs. Presque toujours au moins un des deux est déformé par la présence de petits kystes qu'on peut voir à l'œil nu. Ceux-ci sont du volume d'un grain de poivre à celui d'un pois. Certains peuvent atteindre la taille d'un œuf de poule. Ces kystes sont en nombre variable ; quelquefois on ne trouve qu'un seul kyste, dans d'autres cas, au contraire, l'ovaire en est criblé.

2° *Microscopiquement* ces kystes folliculaires sont limités par la thèque externe fibreuse qui les sépare du parenchyme ovarien. La thèque interne est hypertrophiée et très vascularisée. Ses cellules sont souvent chargées de fines granulations lipoidiques.

La granulosa est normale et est séparée de la thèque interne par une membrane de Slavjanski intacte mais épaisse et qui présente par places de nombreuses figures de mitoses (Moulonguet, 849). L'albuginée ne présente aucun épaissement anormal.

L'école de Montpellier distingue deux ordres de lésions suivant la structure de la paroi.

Dans certains cas le parenchyme a disparu ; il y a une dégénérescence totale.

Dans d'autres cas la paroi de ces kystes présente deux ordres de cellules :

— Une couche interne formée de cellules petites et rondes, dérivant de la granulosa.

— Une couche externe formée de cellules plus grandes, plus claires qui dérivent de la thèque folliculaire, et ce sont ces cellules péri-folliculaires qui seraient la cause pour l'école de Montpellier, des hémorragies utérines.

Le liquide folliculaire est très abondant et constitue le contenu du kyste. Parfois séreux, parfois hématique, il est le plus souvent légèrement citrin. La quantité de liquide varie de 1 à 50 cm³. Cotte et Pallot (264) ont montré qu'il ne contient pas de leucocytes, contrairement à ce qui se passe dans les kystes folliculaires inflammatoires, et qu'il est doué d'un grand pouvoir œstrogène. Son injection provoque l'apparition du rut chez les rates castrées. Ces résultats sont confirmés en France par Moulonguet (849), aux États-Unis par Novak (879), Flurmann (448), Graves (523) et Burch (147) ; en Angleterre par Shaw (1061).

Adair Watts a trouvé dans 85 p. 100 des kystes folliculaires des quantités importantes de folliculine. Dans un cas, Zondek (1213) a trouvé 120 U. S. dans un seul kyste. On a même pu, en injectant du liquide folliculaire, provoquer une hyperplasie glandulo-kystique chez des souris castrées (Burch, 150). Signalons toutefois que dans certains cas le kyste peut ne contenir aucune substance œstrogène (Moulonguet et Rousseau, 853).

a) **Sclérose ovarienne.** — Physiologiquement les follicules s'atrophient après la ponte et il se forme un tissu cicatriciel, proprement scléreux, « en somme la sclérose ovarienne répond au mode propre de fonctionnement de la glande ; elle est un phénomène involutif, une sénilité localisée, périodique, progressive du stroma de l'ovaire » (M^{lle} Pallot, 923). Ces zones de sclérose, consécutives à l'atrésie folliculaire sont donc réparties dans l'ovaire en des points multiples. Les ovaires qui présentent de nombreux follicules kystiques vont donc avoir de nombreux follicules atrétiques qui seront le plus souvent scléreux, et la sclérose de l'ovaire sera d'autant plus grande que le nombre de follicules kystiques sera plus grand. Et la progression accélérée de la sclérose indique que la maturation folliculaire se fait en excès (M^{lle} Pallot, 923). Lorsque l'ovaire, par contre, ne présente qu'un kyste folliculaire unique, il peut ne pas y avoir de sclérose ovarienne (Schroeder, 1029). On trouve donc sur un même ovaire,

deux sortes de follicules. Les follicules atrétiques qui sont la majorité, et entre ceux-ci, des follicules intacts.

« Les follicules atrétiques sont à considérer comme un état secondaire, mais qui ne porte en soi aucun caractère autonome et qui ne joue aucun rôle défini sur le cours du processus cyclique » (Schroeder, 1039).

Le tissu conjonctif jeune qu'on trouve entre les zones de sclérose est très cellulaire, et souvent les cellules sont volumineuses et hypertrophiques. Ce qui caractérise la sclérose ovarienne c'est l'intensité des réactions cellulaires du tissu conjonctif et la pauvreté des élaborations collagènes.

b) Hyperfolliculinie et ovarite scléro-kystique. — La coexistence de l'hyperfolliculinie et l'ovarite scléro-kystique est extrêmement fréquente. Elle est signalée dès 1879 par Lawson-Tait (706). Schroeder (1029), en 1912 signale cette coexistence et en 1913 publie 54 cas d'hyperplasie glandulo-kystique (1032) ; il peut dans 31 cas enlever les deux ovaires et, dans 31 cas (100 p. 100) il trouve microscopiquement de petits kystes folliculaires variant du volume d'un pois au volume d'une noix. Mais ces 54 cas sont pris sur un total de 62 cas de kystes folliculaires, c'est-à-dire que dans 8 cas de kystes folliculaires la muqueuse utérine était normale. Donc l'ovarite scléro-kystique est peut-être une cause nécessaire pour qu'il y ait hyperplasie glandulo-kystique mais non une cause suffisante. Nous avons personnellement deux de nos malades ayant un ovaire scléro-kystique (laissé en place à la suite d'une ovariectomie unilatérale) et dont la muqueuse utérine ne présentait aucune dilatation kystique.

Witherspoon (1183), sur 109 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, trouve 109 ovarites scléro-kystiques, soit 100 p. 100.

Par contre, Novak et Martzloff (902), sur 66 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, purent retirer les ovaires dans 22 cas (malheureusement un seul le plus souvent) et ces auteurs ne trouvèrent que 8 kystes folliculaires, soit 36 p. 100. Dans les 14 restant, ils trouvèrent 5 ovaires normaux, 7 ovaires séniles et 2 abcès tubo-ovariens. Shaw (1061), sur 12 observations, trouve le plus souvent un ovaire scléro-kystique mais ne précise pas le nombre. Burch (197), sur deux hyperplasies glandulo-kystiques vérifiées anatomiquement, trouve 2 ovarites scléro-kystiques. Payne (949), sur 525 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, ne précise pas l'état des ovaires (voir tableau I).

On voit donc que ces résultats sont à peu près conformes et qu'il y a pratiquement toujours l'existence d'un ovaire scléro-kystique dans les syndromes qui s'accompagnent d'une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Seule la statistique de Novak et Martzloff (902) ne cadre pas parfaitement avec les autres, mais ces auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'on ne peut attacher une grande valeur

à leurs résultats, étant donné que le plus souvent ils n'ont pu retirer qu'un ovaire et que par suite rien ne prouve que l'ovaire laissé n'était précisément l'ovaire kystique.

TABLEAU I. — *Hyperplasie glandulo-kystique et ovarite scléro-kystique.*

	<i>Hyperplasie glandulo- kystique</i>	<i>Ovaires scléro-kystiques</i>	
		<i>Nombre de cas</i>	<i>o/o</i>
Novak et Martzloff .	22	8	36
Witherspoon. . .	109	109	100
Schroeder.	31	31	100
Babes	25	13	60
Shaw	12	le plus souvent	
Burch	2	2	
Blair	50	36	70

c) **Hyperfolliculinie et corps jaune.** — En 1882, Brennecke (131) insiste sur l'absence de corps jaune, dans les ovaires des femmes présentant une hyperplasie glandulo-kystique. Schroeder (1029, 1035), dans les observations précitées, ne constate pas une fois la présence de corps jaune : pour lui l'hyperplasie est caractérisée par une persistance et une exagération de la phase proliférative et l'absence de corps jaune constitue le fait essentiel. C'est parce qu'il n'y a pas de corps jaune qu'aucun follicule ne peut se développer. C'est l'ovocyte lui-même, pour cet auteur, qui est le responsable. Il manque de vitalité et est incapable de digérer sa paroi folliculaire pour faire sa déhiscence et permettre au follicule de poursuivre son cycle et son développement. Par contre, il n'est pas dépourvu de vitalité au point de subir rapidement la dégénérescence graisseuse (follicule atrétique); il devient simplement un follicule persistant, à paroi normale et d'une taille d'environ 10 mm. de diamètre. C'est lui qui, en sécrétant de la folliculine en permanence et sans fin, provoque l'hyperplasie glandulo-kystique. La durée des follicules persistants est variable. Certains pourraient persister pendant plusieurs mois, entraînant ainsi une aménorrhée de même durée. Leur disparition coïnciderait avec l'apparition des métrorragies car celles-ci seraient sous la dépendance de la sécrétion folliculinique.

Parfois, plusieurs follicules pourraient se succéder sans diminution du taux de la folliculine et sans métrorragies. Telle est la théorie de Schroeder. Notons qu'une époque où l'on ignorait tout du méca-

nisme de l'hémorragie menstruelle cette intuition du rôle de la chute brutale du taux de folliculine dans l'étiologie des métrorragies hyperfolliculiniques est vraiment remarquable.

R. Meyer (805) en 1920 invoque un autre mécanisme en se basant sur l'existence de nombreux follicules atrétiques. Pour lui, il y aurait une déficience intrinsèque du follicule. De ce fait l'ovule n'atteindrait pas son développement et mourrait. Il ne peut donc y avoir ni rupture ni, *a fortiori*, corps jaune. En bref, qu'on invoque l'un ou l'autre mécanisme, la théorie de Schroeder reste la même : *l'hyperplasie glandulo-kystique est due à l'existence d'un follicule persistant non rompu et a fortiori à l'absence de corps jaune.*

TABLEAU II. — *Hyperplasie glandulo-kystique et corps jaune.*

	<i>Hyperplasie glandulo- kystique</i>	<i>Corps jaune</i>
	<i>Nombre de cas</i>	<i>Nombre</i>
Novak et Martzloff	22	4
Witherspoon	26	2
Schroeder	31	0
Payne	495	173
Babes	25	3
Shaw	12	1
Beckmann	?	3
Seitz.	?	plusieurs
Burch	2	0
Blair	50	10 kystes lutéiniques

Mais cette théorie de Schroeder basée sur l'absence systématique de corps jaune ne cadre pourtant pas avec certaines observations. D'une part en effet, il existe, quoique le fait soit rare, des hyperplasies glandulo-kystiques de l'endomètre avec transformation lutéinique, témoin d'une action progestinique. D'autre part, l'existence de grossesses ovariennes prouve qu'il peut y avoir corps jaune, même si la rupture folliculaire ne se produit pas.

Enfin, il y a des cas indéniables d'hyperplasie glandulo-kystique où l'examen anatomique des ovaires montre la présence de corps jaune (tableau 2). Sur 22 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, Novak et Martzloff (902) trouvent un corps jaune sur 4 cas (18 p. 100). Witherspoon (1183), sur 26 cas, en trouve 2 (7 p. 100). Payne (949), sur 495 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, conclut à la présence d'un

corps jaune dans 173 cas (35). Shaw (1061) trouve un corps jaune dans 12 hyperplasies glandulo-kystiques. Babès (50), sur une étude de 25 hyperplasies glandulo-kystiques, trouve 3 corps jaune (près de 10 p. 100). Seitz (1052) en trouve plusieurs cas ; et Moricard (846), une fois sur 14 cas. Ce dernier auteur, en outre, trouve dans 6 cas où la vérification anatomique n'a pu être faite, un aspect folliculinaire intermédiaire avec présence de glycogène, et il semble bien difficile de ne pas admettre que le glycogène trouvé ne soit pas la traduction de l'existence d'un corps jaune (malgré les réserves que nous apporterons plus loin, p. 69). En général, pourtant, il ne se produit pas d'hyperplasie glandulo-kystique concomitante même avec ces fortes doses. On constate seulement la distention de quelques tubes glandulaires (Moricard, 843). Enfin on a pu constater la coexistence d'hyperplasie glandulo-kystique et de kyste lutéinique typique, fait difficilement conciliable avec la théorie de Schroeder (Payne, 949 ; Blair, 100).

Quoi qu'il en soit, la présence de corps jaune, dans un certain nombre d'hyperplasies glandulo-kystiques n'en reste pas moins un fait d'expérience.

D'autre part, si l'on nie systématiquement l'existence d'un corps jaune, comment expliquerait-on que les hémorragies utérines dans l'hyperplasie glandulo-kystique soient souvent cycliques, à type ménorragique et périodique ? (Novak et Martzloff, 902). Schroeder a essayé de répondre à cet argument ; d'après lui, certains follicules pourraient avoir une durée réduite, et l'intervalle entre le début de l'hémorragie et les dernières règles serait alors d'une durée identique ou supérieure à celle d'un intervalle menstruel normal, les métrorragies auraient alors l'aspect de ménorragies. Mais il a été constaté que c'est précisément quand les hémorragies sont périodiques et à type ménorragique que l'on constate la présence de corps jaune et qu'inversement l'irrégularité des pertes correspond bien à une absence de corps jaune (de Jongh, 621). Il est intéressant de noter à ce propos que dans les cas où l'on constatait la présence d'un corps jaune les hémorragies étaient toujours moins abondantes (Payne, 949).

Pour conclure, nous dirons donc que la théorie de Schroeder ne correspond certainement pas à la réalité et que si la présence de corps jaune sur des ovaires scléro-kystiques n'est pas fréquente elle n'en existe pas moins, et à ce titre ne permet pas d'opposer systématiquement hyperplasie glandulo-kystique et corps jaune.

LA TROMPE

Les lésions tubaires sont extrêmement fréquentes dans l'hyperplasie glandulo-kystique. Witherspoon (1186), sur 109 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, trouve des lésions salpingiennes dans 44 cas, soit 41 p. 100. Novak et Martzloff, sur 32 cas, trouvent 16 salpingites (50 p. 100). Payne, sur 496 cas d'hyperplasie glandulo-kystique, trouve 47 salpingites (9,5 p. 100).

La muqueuse tubaire elle-même peut être le siège de phénomènes hyperplasiques allant de pair avec ceux de la muqueuse utérine (Tietze, 1125). Son aspect est celui du 14^e jour du cycle, les cellules en bâtonnet et les cellules ciliées sont en nombre égal et de même hauteur. Les cellules en bâtonnet ne possèdent pas l'aspect en massue des cellules devenues piriformes.

L'UTÉRUS

1° LE MUSCLE UTÉRIN

a) *Macroscopiquement*, l'utérus est augmenté de volume ; cette augmentation peut devenir considérable comme dans un cas de Szathmary, rapporté dans la thèse de Varangot (1142) où l'utérus mesurait 21 × 13 × 10 cm. et pesait 780 gr., c'est-à-dire 13 fois plus que la normale. Dans un cas de Lellbach (714), l'utérus mesurait 16 cm. de long et 12 cm. d'épaisseur. Cette augmentation de volume parfois considérable peut s'accompagner d'un certain ramollissement des parois utérines faisant croire à l'examen clinique à l'existence d'une grossesse.

Par contre, il arrive qu'on trouve des utérus de volume normal ou même inférieur à la normale. Le myomètre est en général de consistance ferme, ligneuse. Il se laisse facilement couper au couteau.

Cette section met en évidence la présence d'une limite nette entre le myomètre et l'endomètre (signe différentiel d'avec le cancer).

Dans certains cas d'hyperplasie très développée, la muqueuse envoie des bourgeons glandulaires à l'intérieur de la musculature utérine sous-jacente, en imposant pour un envahissement néoplasique. Souvent il existe de petits kystes visibles à l'œil nu. Ils paraissent dus à l'oblitération des culs-de-sac glandulaires.

b) *Microscopiquement*, le myomètre est divisé par des cloisons fibreuses. Celles-ci, formées de tractus nombreux et entre-croisés, donnent naissance à de fines fibrilles conjonctives qui circonscrivent des logettes. Dans chacune d'entre elles se trouvent des fibres musculaires lisses en petit nombre. Il n'y a ni infiltration cellulaire, ni trace d'infection. Les artères sont diminuées de calibre et l'adventice épaissie irrégulièrement par des îlots de tissu conjonctif. La tunique moyenne est augmentée d'épaisseur.

2° LA MUQUEUSE UTÉRINE

L'augmentation de volume constatée généralement porte autant sur la muqueuse que sur la musculuse.

D'un point de vue macroscopique, en effet, la muqueuse est très souvent hypertrophiée. D'après Novak (899), dont les statistiques portent sur un nombre considérable de cas, l'endomètre est le plus souvent épaissi, il l'est parfois au point que la muqueuse a un aspect polypoïde, fongueux à tel point qu'au curettage, il éveille l'idée de malignité. Dans d'autres cas la muqueuse est d'épaisseur normale (Witherspoon (1186) dans 40 p. 100 des cas) et même parfois inférieure à la normale. Il est difficile d'expliquer ces variations de l'épaisseur de l'endomètre dans les cas où les caractéristiques cliniques sont les mêmes. Il semble que la durée de l'action hormonale intervienne et que l'épaisseur de la muqueuse soit proportionnelle à la durée du trouble (Novak et Martzloff, 902).

La muqueuse est de couleur rougeâtre avec des zones plus foncées, ecchymotiques. La palpation digitale permet de reconnaître la sensation spongieuse de la muqueuse hyperplasiée qui repose sur la base perméable du myomètre.

Enfin d'un point de vue microscopique la muqueuse utérine présente des modifications tout à fait particulières que nous allons maintenant étudier.

Aspect histologique de la muqueuse utérine dans l'hyperfolliculinie avec hyperplasie glandulo-kystique.

L'hyperplasie glandulo-kystique décrite pour la première fois par Schroeder (1029) en 1912 réalise l'aspect histologique classique de l'hyperfolliculinie. Cette lésion de l'endomètre fut particulièrement bien étudiée aux États-Unis, notamment par Novak, Martzloff, Fluhmann, Herrel, Burch et ses coll. En Allemagne par Meyer, Mack, Beckmann, Breipohl, Adler, Caffier, Tietze. Elle fut reprise en France récemment par Moricard, Varangot, Férin.

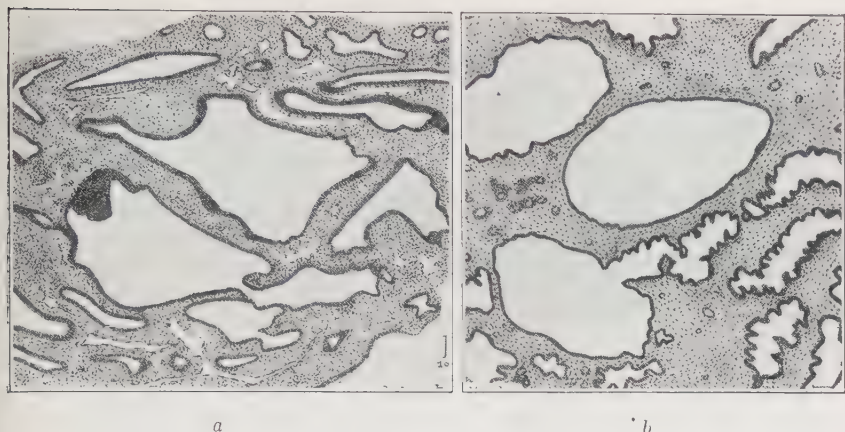


FIG. 9.

- a) *Surcharge folliculinique*. Distension de nombreux tubes glandulaires dont le diamètre transversal est supérieur à 300 p. Le glycogène peut faire défaut, il n'y a pas d'épines conjonctives.
- b) *Surcharge folliculino-lutéinique équilibrée*. Distension de certains tubes glandulaires, mais très nombreuses épines conjonctives sur les tubes non distendus. On peut admettre qu'il existe une action associée et équilibrée d'œstradiol et de progestérone.

(d'après MORICARD).

Nous verrons en fin de chapitre combien ce terme même d'hyperplasie glandulo-kystique prête à discussion et combien il est difficile parfois, de faire la distinction entre un endomètre normal, un endomètre hyperplasié et un endomètre glandulo-kystique.

Nous distinguerons pour le moment dans notre description avec Burch, Phelps et Wolfe (150) des cas légers et des cas sévères.

1° Cas légers. — Il y a une augmentation du nombre des glandes et des cellules s'accompagnant d'une certaine anarchie cellulaire. Certaines glandes sont ovalaires, d'autres en dents de scie, ou sinueuses. Parfois de forme bizarre, elles sont de dimensions variables. On trouve quelques glandes kystiques çà et là. Dans certaines glandes, l'épithélium est multistratifié ; dans d'autres, il est pluri-stratifié, très épais. Il y a de nombreuses mitoses ; les vaisseaux sont agrandis et gorgés de sang. On les rencontre à tous les étages de la muqueuse.

Le stroma. — Est épais ou fin, avec de nombreuses cellules en mitoses : Il est très œdématisé et les zones non œdémateuses peuvent être considérées comme anormales. A la surface de l'épithélium on peut noter la présence de veines dilatées par une zone d'œdème.

Enfin l'existence de thromboses veineuses, entourées de zones *nécrotiques* constitue un fait important et caractéristique de l'hyperplasie.

2° Cas sévères. — Dès le faible grossissement on est frappé par l'état spongieux de cette muqueuse. Elle apparaît comme très épaisse (jusqu'à 2 cm. d'épaisseur) et parsemée de petites cavités, ce qui donne l'impression de « *Swiss cheese pattern* » (fromage de gruyère) décrit par les auteurs américains, traduisant une intense activité prolifératrice (fig. 9). L'épaississement peut s'étendre à toute la muqueuse, ou rester localisé à certaines portions. On a alors l'aspect d'îlots d'hyperplasie, au sein d'une muqueuse qui, par ailleurs, peut être normale.

a) Les tubes glandulaires. — Il existe une prolifération des tubes glandulaires et une dilatation kystique des culs-de-sac glandulaires. Souvent modérée (300-400 μ), pouvant atteindre parfois des dimensions considérables (1.000-1.500 μ). Mais la présence des glandes kystiques n'est pas une caractéristique essentielle comme on le pense généralement (Mac Chellan, Phelps et Burch, 207).

L'aspect histologique n'est pas homogène. Par endroits on ne voit que des cavités kystiques dilatées ; en d'autres points, les tubes glandulaires sont allongés, rectilignes ou obliques par rapport à la surface de la muqueuse, donnant une impression anarchique qui ne respecte plus l'extension verticale normale de la profondeur vers la superficie. Varangot (1150) insiste sur cet aspect légèrement anarchique qu'on rencontre dans certaines hyperplasies. Nous reviendrons sur cette question lorsque nous parlerons des rapports de l'hyperfolliculinie et du cancer.

Parfois, on peut trouver une glande enclavée dans une autre, ce qui est dû au plissement longitudinal des tubes glandulaires et ne doit pas être interprété comme l'indice d'un processus néoplasique (Moulonguet, 852).

L'épithélium de surface est habituellement pseudo-stratifié avec un double contour des noyaux qui sont ovalaires et chromophiles (Deelman, 336) ; jusqu'à quatre rangées de noyaux (Burch et coll., 150) ; presque toujours multistratifié (Fluhmann, 448). Les noyaux sont toujours extrêmement nombreux et sont le siège de très nombreuses mitoses. L'épithélium est haut, sauf dans les glandes très dilatées où il est alors bas et cubique. Le cytoplasme a un aspect finement granuleux. On y distingue très bien les détails de structure. La limite de la lumière glandulaire est très nette.

D'une façon générale il semble que ce soit dans la couche spongieuse que la lumière des tubes glandulaires soit la plus large et le stroma moins dense, contrairement à ce qui se passe dans la couche compacte.

Plus curieux par contre est ce qui se passe au niveau de la basale,

couche constituant la limite entre le muscle et la muqueuse. Cette couche qui ne semble pas prendre part au cycle menstruel et ne contenir que des glandes au repos, présente pourtant quelquefois des glandes dilatées et ceci aussi bien dans l'hyperplasie glandulo-kystique que dans des muqueuses normales (Novak, 899 ; Fluhmann, 448) et Novak (902) a pu se demander si l'hyperplasie n'était pas une énorme prolifération de la basale et si les deux autres couches n'étaient pas absentes. D'un point de vue pratique il convient de retenir qu'il faut être très prudent avant de poser un diagnostic d'hyperplasie glandulo-kystique ne portant que sur la basale.

Un autre point intéressant concernant cette portion de la muqueuse réside dans sa solution de continuité avec le myomètre.

Souvent on note un certain envahissement du myomètre par la muqueuse, celle-ci étant proliférante non seulement vers la superficie mais vers la profondeur.

Ainsi dans tous les cas où la biopsie lui permet de voir la limite entre la musculaire et la muqueuse, Shaw (1061) constate un envahissement de celle-là. De même Novak et Martzloff (902) notent l'existence d'adénomyomes dans 8 cas sur 32 ; Beckmann (73) dans 6 cas sur 20 hyperplasies et une pénétration légère dans 7. Varangot, dans sa thèse (1142), note aussi cet aspect « simulant parfois l'endométriose ».

Les mitoses y sont fréquentes. La lumière glandulaire est soit vide, soit remplie de débris cellulaires (cellules à noyaux pycnotiques et à cytoplasme granuleux) (Burch et coll., 150, 149). D'après Schroeder (1029, 1035), Shaw (1061), Declman (336), Meyer (805), puisqu'il n'y a jamais de corps jaune il n'y a jamais d'état sécrétoire de l'endomètre.

Quoique Novak admette dans certains cas l'existence d'un corps jaune (899), il n'en soutient pas moins que « le critère le plus fidèle de l'hyperplasie de l'endomètre est l'absence d'état sécrétoire » (902).

Ce n'est pas l'avis de Burch et de ses coll. (148, 150) qui trouvent au contraire, dans la lumière glandulaire, des sécrétions finement granitées et dispersées, mêlées à des leucocytes et des débris cellulaires épais.

D'autres auteurs ont confirmé l'existence de cet état sécrétoire (Varangot, 1150 ; Chomé, 218 ; Moricard, 834).

b) Le chorion cytogène est oedémateux et inégalement riche en éléments cellulaires.

Très riche en cellules par endroits, en d'autres il est au contraire distendu par l'œdème. Les mitoses y sont nombreuses. Il y a absence de tout élément inflammatoire. Toutefois pendant l'hémorragie on trouve une infiltration leucocytaire des tissus 39 fois sur 47 (Fluhmann, 448) qui serait à rattacher à la légère inflammation constatée normalement la veille des règles. Certains endroits sont franchement

hémorragiques. Certaines cellules du chorion, claires et hypertrophiées, ressembleraient à des cellules déciduales (Chomé, 219). Il n'y a jamais de cellules déciduiformes, au contraire, pour Deelman (336).

Les capillaires sont nombreux et gorgés de globules rouges. Varangot (1142) insiste sur le fait que dans l'hyperplasie on trouve des vaisseaux dans toute l'épaisseur de la muqueuse alors que dans l'endomètre folliculinique normal on n'en voit que dans la basale.

Par endroits on note en outre des *zones de nécrose*. Ces zones de nécrose ont un intérêt tout particulier, notamment en ce qui concerne la genèse de l'hémorragie.

Schroeder (1035-1032) y insiste, et leur fait jouer un rôle prépondérant. D'après lui, le point de départ de cette nécrose serait dû à une stase sanguine dans des vaisseaux dilatés à paroi amincie. La nutrition du tissu environnant est troublée et favorise le développement de zones d'œdèmes, d'hémorragies et de nécroses. De même pour Shaw (1061) et Fluhmann (447), ces aspects de nécrose sont très fréquents dans l'hyperplasie.

A l'hystéroscopie, Mikulicz-Radecki (814) constate des hémorragies provenant de vaisseaux isolés.

Novak (882), par contre, les considère comme d'une valeur relative. On ne peut, d'après lui, être sûr que les zones de nécrose soient la cause plutôt que la conséquence des hémorragies ; le fait certain c'est qu'elles sont liées au processus hémorragique.

3° Cas intermédiaire. — A côté des hyperplasies totales, c'est-à-dire portant en même temps sur les glandes et sur le stroma, qu'il s'agisse de cas sévères ou de cas légers, il existe des cas où l'hyperplasie ne porte pas sur tous les éléments de la muqueuse ; des cas où l'hyperplasie porte soit sur les glandes, soit sur le stroma, mais pas sur les deux en même temps.

Dans le premier cas, lorsque l'hyperplasie ne porte que sur l'appareil glandulaire, le diagnostic reste aisé, bien qu'on ne s'explique guère cette action spécifique. Mais les glandes sont kystiques, cela est l'essentiel. Dans d'autres cas, au contraire, on constate une extrême hypertrophie du stroma avec de nombreuses mitoses, mais des glandes normales (Novak et Martzloff, 902). Ces auteurs, bien que n'osant faire rentrer ces aspects dans l'hyperplasie endométriale, pensent néanmoins qu'ils le devraient car, d'une part, si l'hyperplasie peut ne porter dans certains cas que sur les glandes, pourquoi ne porterait-elle pas dans d'autres que sur le stroma ? Le contexte clinique est tout à fait en faveur de cette hypothèse. Il s'agissait en effet dans ces cas de malades présentant le tableau clinique de l'hyperplasie glandulo-kystique. Dans un cas notamment il s'agissait d'une malade de 34 ans ayant des hémorragies depuis 10 ans.

Toutefois l'interprétation de ces cas intermédiaires reste délicate.

Enfin, avant de terminer cette description histologique, nous signalerons la classification de l'hyperplasie glandulo-kystique en deux groupes que fait l'école de Marseille avec Cornil, rapportée par Hakim-Ged dans sa thèse (541).

a) Dans un premier groupe, se classe l'hyperplasie « exophytique » qui correspond à une muqueuse dont la prolifération a tendance à se faire vers la cavité utérine.

b) Dans un deuxième groupe : l'hyperplasie « endophytique » dans laquelle la muqueuse envoie de nombreux prolongements glandulaires qui pénètrent à l'intérieur du muscle.

Dans le premier cas la muqueuse est épaissie, saillante, plissée, avec des bourgeons ; dans le deuxième cas la muqueuse est lisse, pouvant donner l'aspect d'une muqueuse normale. La basale de ce dernier cas, bien que contournée, n'est pas rompue.

D'après la théorie de Hofbauer (585, 586) sur l'origine hypophysaire de certaines hyperplasies (cf. p. 88 et suiv.), cette division correspondrait à une hyperplasie d'origine strictement ovarienne pour le premier groupe (atteinte de la muqueuse « fonctionnelle ») et d'origine hypophysaire pour le deuxième groupe (atteinte de la basale).

4° A quelle phase du cycle menstruel l'hyperplasie endométriale correspond-elle ? — Nous avons vu plus haut que pour certains auteurs il y a une opposition formelle entre hyperplasie glandulo-kystique et présence d'un corps jaune, puisque c'est parce qu'il n'y a pas d'ovulation et existence d'un follicule persistant qu'il se produit une hyperplasie de l'endomètre. *A fortiori*, cela exclut l'existence d'un corps jaune. Pour ces auteurs, par conséquent, dont les idées se résument dans la théorie de Schroeder, la muqueuse hyperplasique traduit une exagération de la phase folliculinique, un stade folliculinique poussé à un degré extrême, « une persistance et une exagération de la phase prolifératrice » pour employer les termes mêmes de Schroeder.

Pourtant, sans même se placer d'un point de vue doctrinal, il y a indiscutablement des cas où coïncident l'hyperplasie glandulo-kystique et la présence d'un corps jaune. Cela ne veut d'ailleurs pas dire que la fonction lutéinique de l'ovaire se manifeste pour autant. Car pour que l'endomètre subisse les modifications progestiniques, on sait qu'une certaine synergie entre les deux hormones ovariennes est indispensable. Or cette synergie est *a priori* troublée dans l'hyperfolliculine.

Néanmoins s'il y a présence d'un corps jaune, l'existence d'une muqueuse progestinique, au moins faiblement, rentre dans les choses possibles.

Et en fait de telles muqueuses existent. C'est ainsi que Randall et Herrel (975) (microphotos) trouvent dans 28 cas d'hyperplasie 9 cas qui sont à un stade folliculo-lutéinique précoce et 6 cas à un stade

folliculo-lutéinique tardif, les 13 autres étant à un stade folliculinaire. « Aussi, concluent-ils, peut-on voir l'hyperplasie glandulo-kystique à tous les stades muqueux ». Moricard et Gothie (843), bien que cela reste pour eux exceptionnel, en rapportent un cas.

Pour Herrel (363) la coexistence du stade folliculino-lutéinique avec des glandes kystiques est fréquente (microphotos).

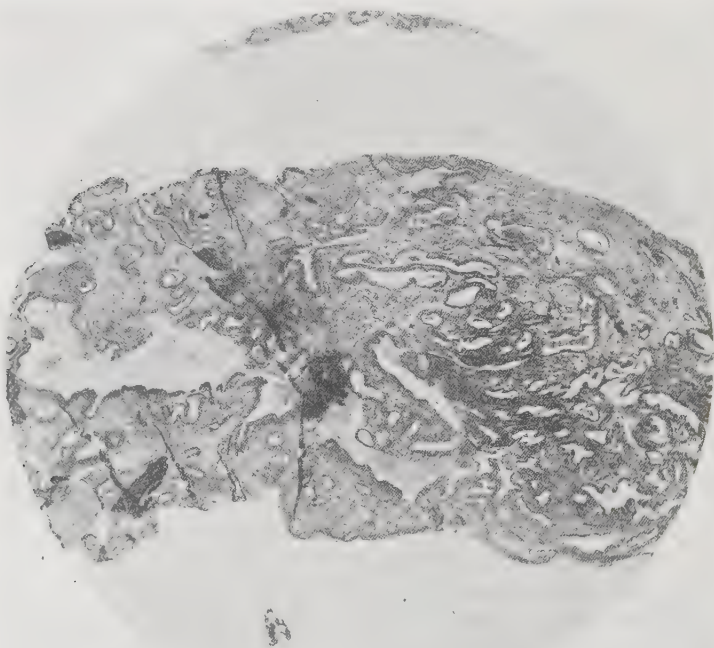


FIG. 10. — Hormis deux glandes franchement dilatées, la muqueuse présente un aspect normal correspondant à un stade folliculo-lutéinique.

Kotz et Parker (663) présentent 95 cas d'hyperplasie glandulaire en phase lutéinique, qui traduisent simplement pour ces auteurs un excès de folliculine en phase lutéinique. Personnellement nous avons rencontré dans un cas (Obs. VI, p. 228) une muqueuse au stade folliculo-lutéinique avec deux glandes franchement kystiques ($d. > 300 \mu$) (fig. 10). Par contre, pour d'autres, le terme d'hyperplasie endométriale est pleinement injustifié s'il s'applique à un endomètre au stade folliculino-lutéinique (Campbell, Lendrum et Sevringhaus, 182).

Ce fait d'ailleurs doit être plus fréquent qu'on ne le croit puisque l'on trouve dans un article de Novak et Enmei-Yui (899) (et l'on sait que pour Novak l'absence d'état sécrétoire est caractéristique de l'hyperplasie), une microphoto (fig. 4, p. 678) d'endomètre glandulo-kystique présentant une épine conjonctive typique, évidemment caractéristique d'un stade folliculino-lutéinique.

Cette possibilité de trouver un aspect lutéinique dans l'hyperplasie glandulo-kystique nous amène à envisager la question du glycogène. A quelques exceptions près, on considère que la présence de glycogène traduit une activité progestinique et de fait en pratique, la présence de glycogène est un excellent test d'existence du corps jaune (Mocquot et Moricard, 822 ; R. et F. Moricard, 844). Il y a tout de même quelques réserves à faire, c'est que d'une part, expérimentalement, on a pu constater l'apparition de glycogène après des traitements intempestifs avec de la cortine de synthèse et de la testostérone (Engle et Smith, 400) et d'autre part avec de fortes doses de folliculine (R. et F. Moricard, 844 ; Corner, 251 ; Férin, 429). Avec 100 à 300 U. R. par jour, on peut obtenir chez la guenon de grosses quantités de glycogène en dehors de toute action de la progestérone. Mais ce glycogène n'a pas tendance à s'évacuer à moins qu'on ne donne de petites doses de progestérone (Hisaw et Greep, 576).

D'après ces données on voit donc qu'en présence de glycogène dans l'hyperplasie glandulo-kystique, il est bien délicat de conclure que cela traduit l'existence d'un corps jaune, puisqu'on est précisément dans le cas où les doses de folliculine sécrétées sont telles qu'elles peuvent peut-être provoquer à elles seules l'apparition de glycogène.

A notre connaissance les travaux américains ne mentionnent pas la recherche de glycogène.

En France, Moricard et Robey (846) signalent qu'il fait souvent défaut, mais que lorsqu'il est présent, c'est en général en quantité relativement minime. Par contre, Férin (426) en trouve à tout coup dans l'hyperplasie glandulo-kystique expérimentale de la femme ovariectomisée.

En Allemagne, Belljajeva (90) en a trouvé en abondance, contrairement à Szüle (1107) et à Tietze (1125).

De même au Japon, Higachi et Yamashita (568). Sur 50 cas d'hyperplasie, Binder et Neurath (97) en trouvent 28 fois, et 22 fois sur 34 cas d'hyperplasies simples.

Breipohl (130), dans un travail très détaillé, donne les résultats suivants. Sur 80 cas d'hyperplasie glandulo-kystique il ne trouve aucun glycogène dans 52 cas (65 p. 100), il en trouve par places dans 21 cas (26 p. 100) et en masse dans 8 cas (9 p. 100). Son interprétation est la suivante : dans le premier lot c'est parce qu'il n'y a pas de corps jaune qu'il n'y a pas de glycogène. Dans le deuxième lot, il s'agissait d'une simple hyperémie causée par la stase capable de provoquer l'apparition d'un peu de glycogène. Quant aux 9 cas où

il y a du glycogène en masse, il y a manifestement présence d'un corps jaune. Mais pour cet auteur il n'y a pas nécessairement opposition entre l'existence d'un follicule persistant et l'existence d'un corps jaune. Dans un premier temps le follicule persistant déclenche les phénomènes hyperplasiques. Et dans un deuxième temps, se produisant avant la menstruation, rupture du follicule et formation d'un corps jaune provoquent l'apparition rapide et massive de glycogène. Fait intéressant d'ailleurs, dans ces cas-là, le glycogène ne se rencontre que dans les glandes non kystiques, les glandes kystiques n'en contenant pas, ce qui implique la notion d'une réceptivité nécessaire de la glande pour subir l'action progestinique.

*
* *

Pour nous résumer nous dirons que le caractère fondamental dans l'hyperplasie glandulo-kystique est une continuation de croissance de l'endomètre ; que celui-ci restant sous l'action unique et continue de la folliculine prolifère d'une façon qui dépasse les limites normales. Histologiquement, cette prolifération excessive se traduit par une dilatation kystique des tubes glandulaires, une hyperplasie du chorion, et l'absence d'action progestinique. En principe, par conséquent, rien de plus simple que de porter un diagnostic d'hyperplasie glandulo-kystique.

5° Diagnostic. — Pratiquement c'est beaucoup moins simple. Tenons-nous en aux trois points que nous venons de résumer : dilatation kystique des tubes glandulaires ; hyperplasie du chorion ; absence d'action progestinique.

La dilatation kystique des glandes est une appréciation purement subjective. Où finit l'aspect normal, où commence l'aspect pathologique ? On peut faire la même remarque pour l'hyperplasie du chorion et nous avons vu en plus, que cette modification est très facultative.

Quant à l'absence d'action progestinique, il est facile d'en faire le diagnostic mais si l'on songe que d'après Novak (891, 894) les cycles anovulatoires sont extrêmement fréquents, notamment à la période préménopausique, âge d'élection de l'hyperfolliculinie, on voit donc que ce troisième caractère n'a pas une valeur considérable lui non plus.

Et c'est précisément pourquoi ces dernières années de nombreux auteurs américains, allemands et français ont réagi contre le trop large emploi que certains anatomo-pathologistes ont voulu faire du terme hyperplasie glandulo-kystique.

Nous n'en citerons que quelques exemples. Pour Burch et ses coll. (149) « le terme d'hyperplasie est souvent assez vague et il est bien

difficile parfois de déterminer la limite entre le normal et le pathologique ».

Dans une étude de 28 cas d'hémorragies, ces auteurs trouvent 28 hyperplasies identiques par beaucoup d'endroits à un endomètre normal du 6^e au 14^e jour (150). Dans un autre article (149) ils précisent que le diagnostic fut porté sur l'accroissement anormal des éléments de l'endomètre, l'absence de fonctionnement du corps jaune et des hémorragies utérines profuses. Mais que, par contre, dans une étude antérieure, le même diagnostic fut posé sur un stroma épais, un très grand nombre de glandes et une multiplication anormale des cellules. Des auteurs comme Schroeder, Kessler et Tietze, Payne, Gold estiment à 15 à 30 p. 100 le pourcentage d'hyperplasie glandulo-kystique dans les métrorragies fonctionnelles. Par contre, O. Franke (cité par Chomé, 219), trouve 803 néoplasies sur 858 cas de métrorragies fonctionnelles, soit 93 p. 100 ; tandis que Westman (1172) ne trouve que « quelques cas seulement » sur 619 hémorragies (tableau III).

TABLEAU III. — Pourcentage d'hyperplasies glandulo-kystiques dans les métrorragies fonctionnelles.

	Métrorragies fonctionnelles	Hyperplasie glandulo-kystique	
		Nombre de cas	o/o
Payne	676	236	35
Westmann	619	quelques cas	
O. Franke	858	803	93

Comment expliquer des résultats aussi discordants sans admettre que ces auteurs ne portent pas le diagnostic d'hyperplasie en se basant sur les mêmes critères ? Herrel (563) pense que le diagnostic d'hyperplasie est un diagnostic vague et confus, de peu de valeur. Dès 1932, Moulouguet (852) insiste sur l'imprécision du terme hyperplasie glandulo-kystique.

Mack (767) distingue, sur 200 « hyperplasies glandulo-kystiques », 15 p. 100 d'hyperplasie localisée, circonscrite, 24 p. 100 d'hyperplasie légère, 49 p. 100 d'hyperplasie modérée, 10 p. 100 d'hyperplasie forte, et 2 p. 100 d'hyperplasie très forte. N'est-il pas vraisemblable que sur ces mêmes observations Varangot ou Moricard eussent publié non pas 200 cas d'hyperplasie glandulo-kystique mais au maximum 12 p. 100, soit 24 cas ?

D'autres distinguent le type folliculinique hyperplasique (glandes augmentées en nombre et en volume) et le type folliculinique kystique (Kotz et Parker, 663).

Certains même, nous l'avons vu, estiment que la dilatation kystique des tubes n'est nullement nécessaire pour porter le diagnostic d'hyperplasie (Mac Chellan, Phelps et Burch, 207), d'où la nécessité de faire une distinction suivant les auteurs dont on compulse les résultats, entre hyperplasie et hyperplasie glandulo-kystique. Cela explique notamment les divergences souvent considérables qu'on trouve dans certaines statistiques.

Novak lui-même a pu dire (888) : « Le diagnostic d'hyperplasie devrait être réservé aux cas présentant un degré plus ou moins grand de prolifération endométriale, encore qu'il soit difficile de dire où la prolifération anormale commence et où la normale finit » et il ajoute, ce qui est plus grave : « *Une confusion existe indiscutablement au sujet du diagnostic de l'hyperplasie. La raison réside dans ce fait qu'on a pensé un moment que l'hyperplasie était le test de l'hémorragie fonctionnelle et que la tendance qui en résulta fut d'adapter (to fit) le diagnostic microscopique au diagnostic clinique* » (page 777 de l'article). Cette remarque a évidemment le bénéfice de la franchise mais rend perplexe quand il s'agit de juger la valeur des diagnostics d'hyperplasie portés outre-Atlantique.

Et il semble bien en effet que dans de nombreuses statistiques le diagnostic d'hyperplasie fut porté à tort, ou plutôt le diagnostic d'hyperplasie glandulo-kystique. Car la confusion vient précisément de ce qu'on emploie indifféremment hyperplasie glandulo-kystique et hyperplasie. Or hyperplasie est un terme général. C'est un qualificatif qu'on donne à un tissu qui, par rapport au tissu normal, présente une prolifération excessive de tous les éléments normaux ; à un tissu qui, pour un même champ microscopique, présente une densité exagérée, mais dont chacun des éléments pris séparément est sensiblement le même que celui du tissu normal. C'est en somme une augmentation quantitative des éléments tissulaires et non une augmentation qualitative. Dans l'hyperplasie glandulo-kystique, telle qu'elle fut décrite par Schroeder, il y a au contraire une modification qualitative. Car ce n'est pas tellement l'augmentation du nombre des glandes, qui est frappant, que la modification de chaque glande en particulier. Celle-ci est devenue énorme, de 3 à 10 fois la taille normale, et l'épithélium n'a plus le même aspect.

Ainsi il y a d'une part, l'hyperplasie, phénomène histologique général et l'hyperplasie glandulo-kystique, phénomène particulier à la muqueuse utérine.

Il ressort de ceci, et les Américains s'en sont rendu compte eux-mêmes, qu'il apparaissait comme urgent de pouvoir distinguer ces deux diagnostics et de ne porter celui d'hyperplasie glandulo-kystique que sur des données objectives. *C'est ainsi que Taylor (1111), sur*

213 hyperplasies glandulo-kystiques diagnostiquées en 5 ans estime, après révision, que dans 128 cas le diagnostic était incorrect (près de 60 p. 100).

Il semble que ce soit Martzloff aux États-Unis (780) qui ait proposé la meilleure solution, à savoir d'exiger un diamètre glandulaire minimum pour pouvoir parler de dilatation kystique.

La question d'un critère histologique propre à définir l'hyperplasie est d'une importance fondamentale. Si des variations modérées dans la taille des glandes peuvent être considérées comme pathologiques on aboutit nécessairement à la plus grande confusion.

Martzloff estime que les variations du diamètre d'une glande normale oscillent entre 16 et 160 μ . Et que d'autre part, dans un même champ microscopique, une variation de 30 à 80 μ est d'une observation courante.

Aussi propose-t-il comme test de l'hyperplasie glandulo-kystique « DE RENCONTRER UNE RÉGION QUELCONQUE DE LA MUQUEUSE OÙ TOUTES LES GLANDES AIENT UN DIAMÈTRE SUPÉRIEUR A 250 μ ».

Moricard, en France, a repris ces conclusions et propose même le chiffre de 300 μ (834).

Ce diamètre minimum imposé nous paraît être le seul moyen viable de diagnostic différentiel entre l'hyperplasie glandulo-kystique et l'hyperplasie simple.

Nous verrons quand nous discuterons les résultats de nos observations toutes les conclusions que l'on peut en tirer.

Aspect histologique de la muqueuse utérine dans l'hyperfolliculinie sans hyperplasie glandulo-kystique (1).

Dans cette deuxième partie nous ne parlerons que de la muqueuse utérine, puisque nous n'avons pas eu à nous rendre compte de l'état de l'ovaire et des trompes, aucune de nos malades n'ayant été opérée.

Notre étude histologique porte sur 20 observations. Toutes nos malades présentaient un syndrome clinique d'hyperfolliculinie. Chez aucune d'entre elles nous n'avons trouvé d'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine. Par contre, nous avons trouvé des aspects muqueux franchement anormaux pour l'époque à laquelle nous avons fait nos biopsies. En d'autres termes nous n'avons pas trouvé d'aspects pathologiques à proprement parler, mais des aspects ne cadrant pas, *dans le temps*, avec ceux d'une muqueuse normale.

Nos biopsies furent faites le 24^e jour du cycle (date moyenne) chez des femmes présentant un cycle de 27 jours (cycle moyen), c'est-à-dire à une période du cycle où l'examen histologique doit montrer

(1) D'après nos observations.

un aspect folliculino-lutéinique typique avec l'aspect classique de la dentelle utérine.

Or nous avons trouvé à ce stade :

- 10 aspects folliculiniques persistants (50 p. 100);
- 4 aspects folliculiniques intermédiaires (20 p. 100);
- 3 aspects folliculino-lutéiniques avec de très rares épines conjonctives (15 p. 100);
- 3 aspects folliculino-lutéiniques typiques (15 p. 100).

C'est-à-dire que dans 15 p. 100 seulement des cas nous avons trouvé un aspect normal.

Détails histologiques. — 1° ASPECTS FOLLICULINIQUES PERSISTANTS (10 obs.). — La muqueuse présente un aspect comparable à celui qu'on rencontre vers le 12^e-13^e jour du cycle. Les glandes sont assez nombreuses, ovalaires, longilignes, nullement festonnées. Leur diamètre moyen est de 100 μ . L'épithélium glandulaire unistratifié, parfois avec deux couches de cellules, présentait des noyaux basaux (6 cas), parfois des noyaux médians (4 cas). Ce qui prouve qu'au moins dans certains cas il y avait une ébauche de sécrétion. Ce fait est confirmé par la présence dans deux cas d'une mucicarminophilie glandulaire et l'existence de glycogène dans trois (traces seulement dans deux).

Dans plusieurs cas nous avons trouvé des images d'invagination glandulaire (fig. 11).

On trouve dans presque tous les cas des mitoses en assez grand nombre (sauf dans un cas) surtout dans l'épithélium glandulaire, moins dans le chorion cytogène. Celui-ci est toujours œdématié mais à des degrés divers. Souvent sur une même coupe il est dense en certains endroits, très œdématié et très lâche au contraire dans d'autres.

On note en général assez peu de vaisseaux. Ils semblent en tout cas être répartis assez régulièrement dans la muqueuse. Parfois on en trouve gorgés de sang. Plus rarement on note des zones hémorragiques.

Dans l'ensemble par conséquent : aspect folliculinique. Morphologiquement : aucun signe d'activité lutéinique. Le diamètre des glandes est sensiblement normal. Aucune dilatation kystique (voir fig. 4, page 27).

Un fait nous paraît devoir être retenu c'est que, malgré cet aspect strictement folliculinique on constate l'existence de glycogène dans trois cas, et une mucicarminophilie dans deux. Cela traduit-il l'existence d'un corps jaune. Ou au contraire est-ce la traduction d'une sécrétion continue de folliculine ? Il est bien difficile de le savoir. De même il nous paraît difficile de savoir si la persistance de l'état fol-

liculinique est imputable à une surcharge œstrogène ou à une insuffisance lutéinique. Ces deux mécanismes nous paraissent d'ailleurs trop intrigués, pour qu'il soit possible de les isoler. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette notion.

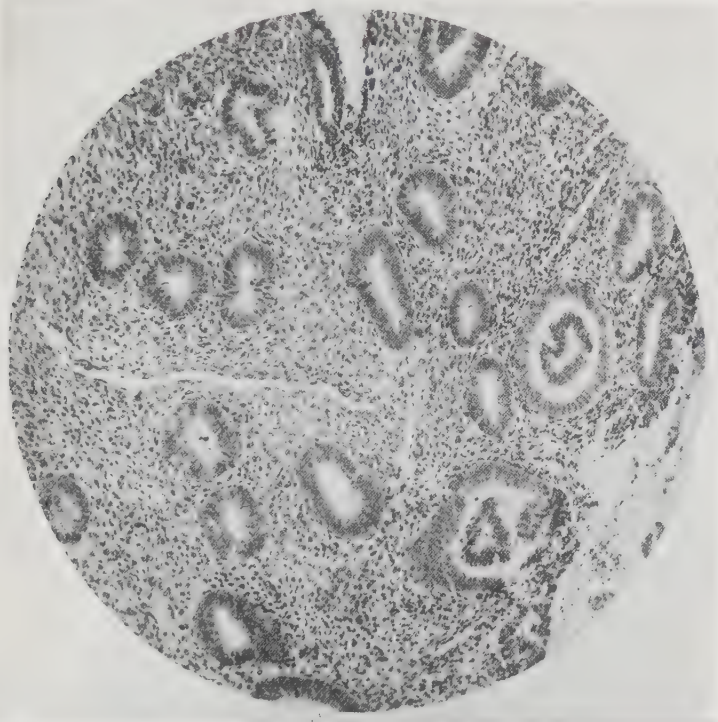


FIG. 11. — Aspect d'invagination glandulaire nettement visible sur deux des glandes.

2° ASPECTS FOLLICULINIQUES INTERMÉDIAIRES (4 cas). — La muqueuse présente un aspect comparable à celui qu'on rencontre vers le 16^e-20^e jour du cycle. Les glandes sont plus développées (diamètre moyen 135 μ). Surtout elles ne sont plus longilignes, ni ovalaires, mais commencent à être festonnées, contournées, à présenter des aspects en coins. Les noyaux de l'épithélium sont médians. Il y a de nombreuses mitoses (fig. 12).

Dans un cas nous avons constaté une image d'invagination glandulaire. Le chorion cytogène est lâche et très œdématisé. Les vaisseaux

sont plus nombreux, souvent ils occupent la partie superficielle de la muqueuse.

Dans deux cas la coloration au muci-carmin est positive. Dans un cas seulement on note des traces de glycogène. En résumé : aspect folliculinique intermédiaire, avec début d'action lutéinique mais pas d'épines conjonctives, pas de muqueuse en dentelle. Bien qu'à ce

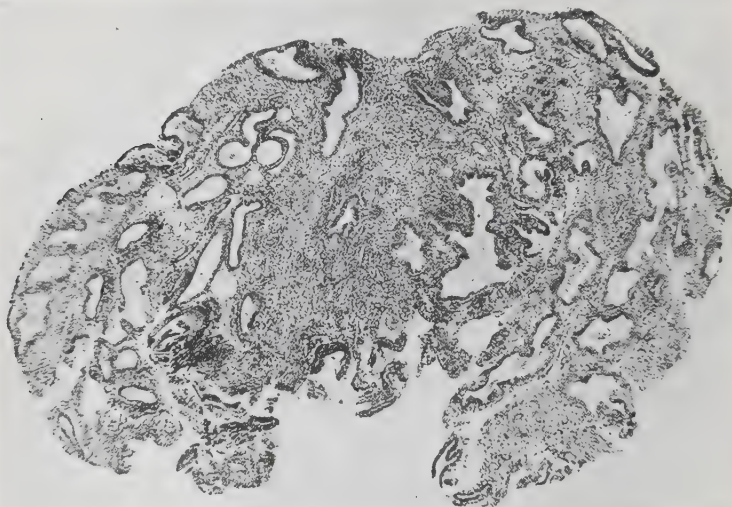


FIG. 12. — Aspect folliculinique intermédiaire.

stade on doit constater la présence de glycogène, nous n'en avons trouvé que des traces dans un cas sur quatre, c'est-à-dire dans une proportion moindre que dans l'aspect précédent, ce qui est paradoxal.

3° ASPECTS FAIBLEMENT LUTÉINISÉS (3 cas). — Nous entendons par ce qualificatif « faiblement lutéinisé » un endomètre qui, dans l'ensemble, présente un aspect folliculinique intermédiaire mais dont certaines glandes présentent des épines conjonctives caractéristiques du stade folliculo-lutéinique. Dans les trois cas rentrant sous cette dénomination, le diamètre glandulaire était de 150 μ , les noyaux médians dans deux cas, basaux dans un. Dans les trois cas on pouvait noter la présence de glycogène. Dans un cas (obs. XIX) il y a une hyperplasie simple de la muqueuse avec extrême densité glandulaire. Mais le diamètre des tubes glandulaires ne dépasse pas 150 μ (fig. 13).

4° ASPECTS FOLLICULO-LUTÉINIQUES (3 cas). — Dans ces trois cas on avait l'aspect classique de la muqueuse prémenstruelle telle que nous l'avons déjà décrite. Le diamètre glandulaire était de 180 μ .

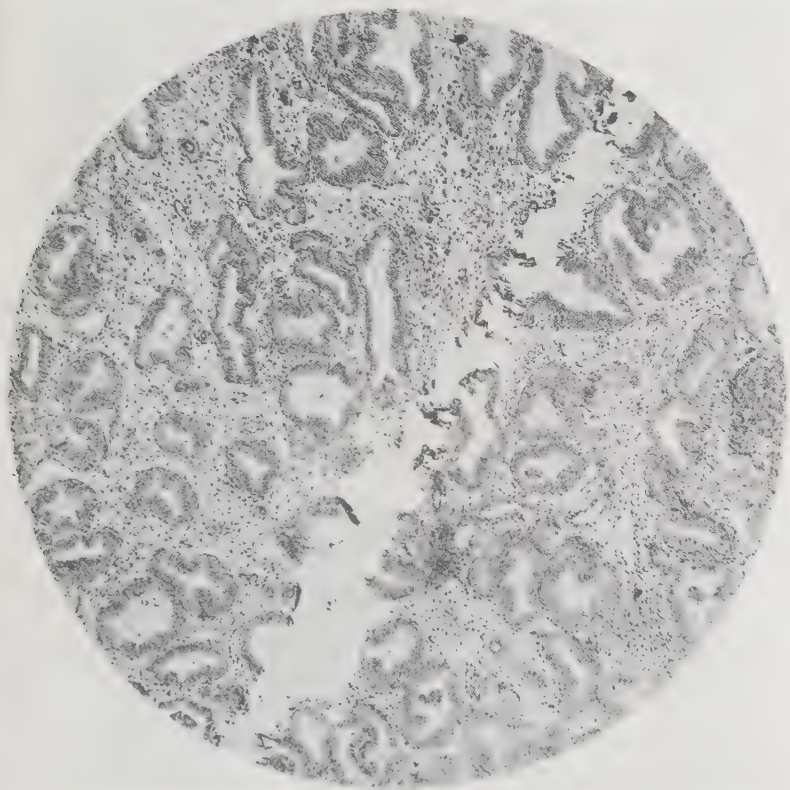


FIG. 13. — Noter la densité glandulaire importante qui pourrait en imposer pour un diagnostic d'hyperplasie, mais aucune des glandes ne présente un diamètre supérieur à 150 μ .

Dans les trois cas les noyaux étaient médians et il y avait du glycogène. Dans deux cas le muci-carmin était positif.

Nous ferons une réserve toutefois. Malgré la présence de nombreuses épines conjonctives caractéristiques de ce stade, en plusieurs endroits et pas seulement dans la profondeur, les glandes gardaient un aspect folliculinique, et l'ensemble de la coupe ne présentait pas cet aspect si typique de la dentelle utérine. Dans un cas, enfin, on

pouvait noter une certaine hyperplasie avec présence de deux glandes franchement kystiques (cf. fig. 10, p. 68).

En conclusion nous n'avons pas rencontré d'aspect histologique sortant du cadre des aspects que l'on rencontre au cours du cycle menstruel. Mais par contre nous avons trouvé des anomalies d'évolution. En effet, sur 20 biopsies pratiquées 3 jours avant les règles, dans 3 cas seulement la muqueuse utérine présentait un aspect normal pour ce stade (15 p. 100 des cas).

Dans 85 p. 100 des cas, au contraire, l'endomètre n'était pas un endomètre de nidation et de ce fait était anormal.

Interprétation. — Nous sommes donc loin de l'hyperplasie glandulo-kystique et même de l'hyperplasie simple. Ces aspects n'en sont pas moins, d'après nous et malgré les conceptions classiques, à rattacher à une surcharge en substances œstrogènes.

Les raisons qui nous ont amené à cette conception sont d'ordre clinique et histologique. Nous ne nous arrêterons ici qu'aux raisons d'ordre histologique.

Il n'y a guère que trois possibilités pour expliquer cette absence de transformation lutéinique ou cette faible transformation. Ou il y a une surcharge suffisante en œstrogènes pour inhiber une sécrétion progestinique normale, mais insuffisante pour provoquer une hyperplasie. Ou il y a une sécrétion folliculinique sensiblement normale mais insuffisance du corps jaune. Ou il y a purement et simplement absence du corps jaune. C'est à cette dernière éventualité que s'arrête Mocquot, Moricard et Letendre (823).

Nous éliminons le trouble de réceptivité, car d'une part on conçoit difficilement qu'il existe dans 85 p. 100 des cas et d'autre part il n'aurait aucune raison de s'accompagner d'un syndrome clinique.

I. — Les deux premières éventualités envisagées se rattachent à une même cause : déséquilibre ou, si l'on préfère, une dysharmonie entre la production folliculinique et progestinique.

Nous avons vu (p. 18) à propos de l'antagonisme hormonal, combien la marge entre synergie et antagonisme était faible.

Rappelons les expériences de Courrier et Kehl (287) sur la non-transformation progestinique de la muqueuse si le milieu intérieur est expérimentalement surchargé en hormone folliculaire. « La folliculine, disent-ils, peut donc empêcher la muqueuse utérine de répondre au stimulus lutéinique sans y provoquer d'altérations microscopiques décelables ».

De même Raynaud (981) a pu constater qu'avec des doses progressivement croissantes de folliculine on pouvait obtenir la diminution de la prolifération utérine, l'absence de nidation, la suspension momentanée, puis définitive, de la réaction épithéliale révélatrice de l'activité lutéinique.

« Une molécule de folliculine, dit Courrier (282) neutralise 32 molécules de progestérone ».

La question de savoir si la production « absolue » de progestérone est normale ou diminuée est donc accessoire. L'hyperfolliculinie sera simplement absolue ou relative elle aussi. Nous pensons d'ailleurs avec Burch et ses coll. (150), Israël (611), Tietze (1125), Mavromati (793), qu'elle est plutôt relative qu'absolue. Quoi qu'il en soit, ce qui importe c'est qu'il y ait rupture de la synergie. Et dans le cas qui nous occupe cette rupture se traduit par une « prépondérance folliculinique », prépondérance qui s'objective au niveau de la muqueuse utérine par les aspects que nous venons de décrire.

Il est d'ailleurs un argument qui nous paraît avoir une certaine valeur, c'est que lorsqu'on rétablit cet équilibre hormonal on obtient non seulement une amélioration clinique mais un changement de l'aspect endométrial.

C'est ainsi que dans les quelques cas (2) où la malade a bien voulu se prêter à un examen biopsique après la guérison clinique, nous avons constaté que la muqueuse présentait alors un aspect folliculino-lutéinique et non plus l'aspect folliculinique persistant d'avant le traitement. En voici deux observations.

Obs. XXI. — M^{me} C..., âgée de 43 ans, vient consulter en juillet 1944, pour hémorragies durant 8 jours environ, depuis 7 ans, sans cause déclenchante apparente. Peu importantes, ces hémorragies sont devenues plus abondantes ces derniers mois et la malade est indiscutablement anémiée quand elle vient consulter.

Antécédents. Père et mère décédés (congestion cérébrale et pulmonaire).

Rien à signaler dans les antécédents de la malade. Premières règles à 16 ans. Caractères sexuels 2 ans auparavant. Règles 5/30. Croissance non modifiée. Depuis 7 ans les règles durent 8 jours, pendant 3 ans, un mois sur 2, tous les mois depuis.

Importants caillots.

Syndrome hyperfolliculinique. — C'est aussi depuis ce moment qu'existent un gonflement abdominal important, une poussée mammaire et des signes neurotoniques dans la période prémenstruelle. Pas de syndrome du 14^e jour. Légère dysménorrhée. Pollakiurie nocturne.

Obstétrique. — Mariée à 18 ans. Pas de grossesse. Pas de mesures prophylactiques. Pas de fausse couche.

Endocrinologie. — Thyroïde. Pas de constipation, frilosité. Asthénie matinale, chute de cheveux.

Hypophyse. — Laxité ligamentaire.

Examen. — 12^e j. du cycle. Petites lèvres assez développées, col normal. Glaire cervicale importante. Utérus rétroversé. pH 6,2. Seins normaux. Pas de tubercules de Montgomery. P₅ A₅ GL₅. T. A. 17/10.

Biopsie cyto-hormonale. — Première biopsie 24^e/28. État folliculinique persistant. Pas de glycogène. Deuxième biopsie au bout de 5 mois, à la suite du traitement (celui-ci est arrêté depuis 2 mois) 24^e j/28. *Faible transformation lutéinique.* — Glycogène persistant.

Traitement. — 50 mgr. de Lutogyl dans la deuxième moitié du cycle pendant 2 mois. Le troisième mois, 30 mgr. puis arrêt. Les règles ne durent plus que 3 jours, sont beaucoup moins abondantes. Les signes fonctionnels ont complètement disparu, de même que la dysménorrhée et les caillots. La pollakiurie persiste. Sans aucun traitement thyroïdien, on note une amélioration sensible quant à la chute des cheveux. La malade n'est plus fatiguée le matin.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec hyperménorrhée. État folliculinique persistant de l'endomètre en période prémenstruelle. Amélioration par le traitement. Une nouvelle biopsie montre une légère transformation lutéinique.

La deuxième observation dont nous voulons parler se trouve résumée page 297. On peut voir sur les figures 14 et 15 l'aspect de la muqueuse avant et après le traitement.

En résumé, voici donc deux femmes présentant un syndrome clinique d'hyperfolliculinie et un aspect folliculinique persistant de la muqueuse utérine, chez lesquelles le traitement entraîne non seulement une amélioration clinique presque totale, mais une modification de l'aspect endométrial qui, d'anormal qu'il était, devient à peu près normal.

II. — Le corps jaune peut faire totalement défaut. Il n'est plus question alors d'anganonisme ou de synergie puisque l'action folliculaire se manifeste seule et n'est plus contrebalancée. D'après les expériences de Werner et Collier (1169, 1170) si cette éventualité se reproduisait pendant plusieurs cycles consécutifs elle devrait suffire à entraîner une hyperplasie glandulo-kystique. Nous n'avons jamais eu l'occasion de le constater.

Par quel mécanisme le corps jaune vient-il à faire défaut ? S'agit-il simplement de cycles anovulatoires qui, d'après Novak (891-894) et Netter (870) sont relativement fréquents ? C'est peu probable puisque nous avons eu des signes d'existence du corps jaune dans la moitié des cas seulement. Ce qui impliquerait 50 p. 100 de cycles anovulatoires. Cela dépasse les limites de ce qu'ont pu observer les plus optimistes. Il y a toutefois une réserve à faire, celle de cycles anovulatoires qui se produiraient par suite d'une dysharmonie entre F. S. H. et L. H. Étant donné la dysharmonie hypophyso-ovarienne qu'entraîne l'hyperfolliculinie, ce mécanisme est plausible. Cette conception a été défendue par Hisaw et ses coll. (578).

FIG. 14 et 15. — Muqueuse utérine prélevée à la même période du cycle et chez la même malade. Alors que la figure 14 montre un état folliculinique persistant, la figure 15 montre que la muqueuse a subi une transformation lutéinique faible mais indiscutable (Cf. Obs. IX, p. 297).

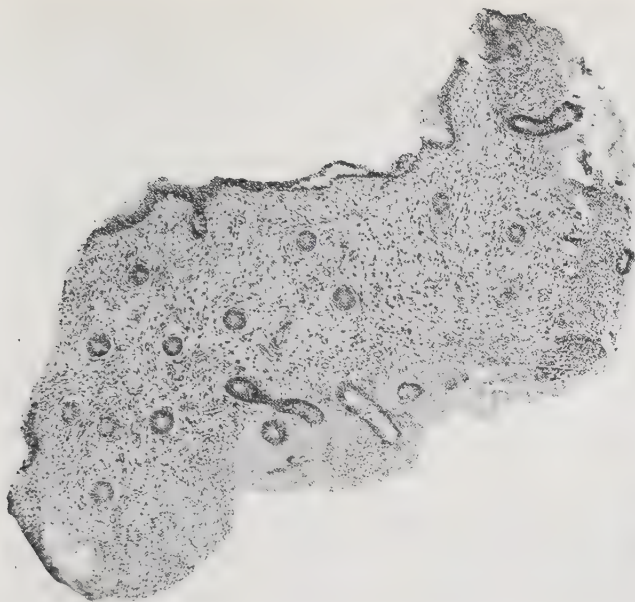


FIG. 14.

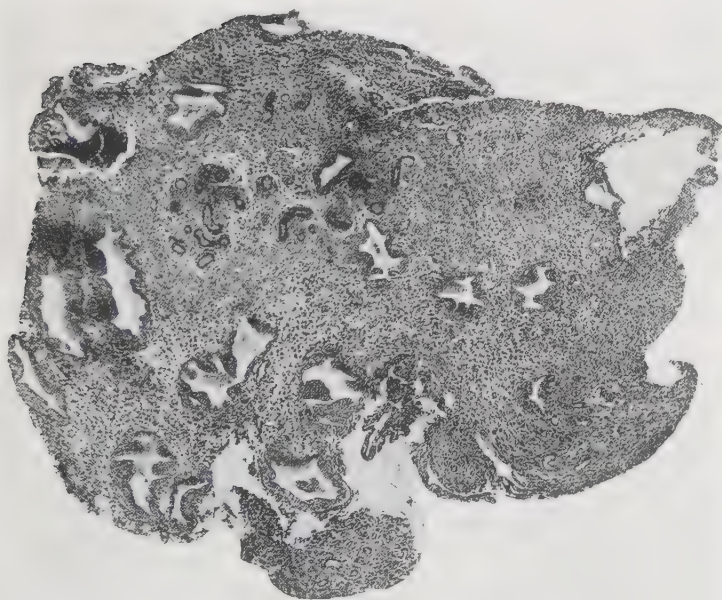


FIG. 15.

Enfin l'attention a été attirée ces derniers temps par un mode d'involution du follicule. Celui-ci se rétracte, se plisse, mais la ponte ne se produit pas. Dubreuil (384, 383) a qualifié ces follicules de « follicules plissés ».

Ces recherches qui ont été exposées en détails dans la thèse de P. H. Collin (234) ont été reprises récemment dans la thèse de M^{lle} Dupaigne (386). Ces « follicules plissés » d'une signification obscure seraient un mode d'involution assez fréquent du follicule de de Graaf et il se pourrait que beaucoup de cycles appelés jusqu'ici « anovulatoires » ne fussent en fait que des cycles « aprogestatifs » par suite de la non-rupture du follicule et *a fortiori* de l'absence de corps jaune, ou encore des « cycles ovulaires inefficaces ».

Dans ce cas comme d'ailleurs dans le cycle anovulatoire proprement dit l'action folliculinique est seule à se manifester et il existe donc une hyperfolliculinie relative par absence de sécrétion progestinique.

En résumé on voit donc que la persistance d'un état folliculinique, folliculinique intermédiaire ou mieux l'existence d'une transformation lutéinique insuffisante, en période prémenstruelle, traduit d'une façon certaine une *prépondérance folliculinique*. Cela peut paraître une Lapalissade. Tant mieux. C'est qu'au moins on considérera cette proposition comme sûre.

Et il devient difficile de ne pas admettre que si cette prépondérance folliculinique est suffisante pour se traduire histologiquement, elle ne soit pas responsable du syndrome clinique connexe qui se produit précisément en période prémenstruelle à une phase du cycle où physiologiquement la production de folliculine est à son maximum. Discuter le terme d'hyperfolliculinie dans ces conditions n'est plus que discuter une question de terminologie.

Moricard (834) qui trouve « justifié d'essayer d'isoler les troubles fonctionnels liés à la persistance anormale de l'action folliculinique » ne prend pas position quant à la cause de cet aspect histologique bien que par contre il constate « que les modifications de l'appareil génital se rapprochent beaucoup de celles liées à une surcharge folliculinique ».

Nous n'avons guère trouvé que Burch, Phelps et Wolfe (150) qui dès 1934 disaient textuellement : « Il y a des cas où l'hémorragie survient sur un endomètre au stade intermenstruel avec multiplication anormale des tissus et pas de transformation lutéinique. Et quoiqu'il n'y ait pas les aspects typiques de l'hyperfolliculinie, la clinique montre qu'il s'agit d'un même processus. Aussi la présence d'une hyperplasie œstrale de l'endomètre n'est pas indispensable au diagnostic d'hyperplasie endométriale. Une hémorragie fonctionnelle provenant d'un endomètre alutéinique devrait être classée dans la rubrique d'hyperplasie endométriale. C'est le rôle du pathologiste de

donner un diagnostic histologique ; celui du clinicien d'allier la clinique et le laboratoire pour porter un diagnostic définitif ».

Si nous partageons entièrement l'avis de ces auteurs sur la possibilité de ménorragies hyperfolliculiniques sans hyperplasie endométriale, nous voyons moins bien par contre la nécessité d'imposer ce diagnostic d'hyperplasie s'il n'existe pas. Il nous semble plus conforme à la réalité d'admettre, et ceci précisément en alliant la clinique et le laboratoire, que d'autres modifications histologiques que l'hyperplasie peuvent se rencontrer dans l'hyperfolliculinie.

CHAPITRE VII

HYPERFOLLICULINIE EXPÉRIMENTALE

L'injection de folliculine est capable de provoquer chez l'animal des manifestations d'hyperfolliculinisme et avant tout une transformation de la muqueuse utérine qui prend l'aspect glandulo-kystique. Mais si l'endomètre utérin se présente comme le récepteur le plus sensible, ce n'est pas le seul pour autant. Le vagin, le myomètre, la glande mammaire subissent des modifications profondes par suite de l'injection de fortes doses de folliculine.

1° L'hyperplasie glandulo-kystique provoquée par l'injection de substances œstrogènes.

Chez l'animal pubère. — a) ANIMAL CASTRÉ. — Dès 1926, Courrier et Potvin (291), dans une communication à la Société de biologie, annonçaient qu'ils avaient pu obtenir une hyperplasie endométriale chez l'animal sous l'action de liquide folliculaire. Ils obtenaient ce résultat en injectant pendant 7 jours 2,5 cm³ par jour de liquide folliculaire de truie à une lapine castrée. Ils constataient en outre une forte réaction de la musculature avec hyperplasie et hypertrophie des fibres lisses.

Parkes et Zuckermann (946) en 1931, puis Morse en 1935, obtenaient une hyperplasie glandulo-kystique typique, en tous points identique à celle de la femme, chez un chimpanzé castré avec une dose totale de 21.000 U. R. de folliculine et chez une « mangabey » avec 33.675 U. R.

Wolfe, Campbell et Burch (1190), expérimentant chez 84 cobayes, obtenaient un gros pourcentage d'hyperplasie avec 10 à 50 U. d'œstrine pendant 8 à 15 jours. Chez les rates, par contre, ces mêmes auteurs n'obtiennent de dilatation kystique que dans 40 p. 100 des cas. Chez la souris castrée, Burch, Williams et Cunningham (152) obtiennent des hyperplasies glandulo-kystiques presque à tout coup. De même Clauberg (225) chez la lapine castrée a fait un traitement de 20 jours avec des doses quotidiennes de 250 U. S. de folliculine ; Parkes (944) avec 550 U. S. d'œstriol pendant 18 jours.

Spivak (1095) n'en obtient pas du tout avec 10 U. Allen Doisy pendant 15 jours.

Tietze (1125) obtient lui aussi, chez la souris, la lapine, le cobaye et la guenon castrés, une hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine dans presque tous les cas, avec de fortes doses d'hormone folliculaire. De même Nelson (862), dans 100 p. 100 des cas, sur 88 cobayes castrés (En fait la quantité de substances œstrogènes nécessaire pour obtenir une hyperplasie glandulo-kystique chez le cobaye castré, serait moindre que celle nécessaire pour provoquer l'œstrus vaginal).

AU NIVEAU DE LA GLANDE MAMMAIRE on constate une augmentation de volume et une hyperplasie des canaux galactophores (Lacassagne, 681).

En 1930, Goormaghtigh et Amerlinck (520) signalent la production de formations adénomateuses dans la mamelle de la souris folliculinisée depuis longtemps et réalisent la même année la maladie de Reclus expérimentale chez cet animal (519).

Burrows (155), en 1935, par traitement folliculinique, provoque des grappes d'acini et des kystes avec hyperplasie épithéliale.

Mac Donald, en 1936, une dilatation des canaux avec formation de papillomes saillants dans la cavité canaliculaire (766).

Herold et Effkeman, en 1936, des lésions identiques à la maladie de Reclus avec des kystes à épithélium pâle (562).

Enfin en 1938, Astwood et Geschickter (45) en injectant des doses de folliculine de 200 microgr. par jour à 100 microgr. par semaine à des rats, ont pu obtenir : fibro-adénomes simples, fibro-adénomes kystiques, végétations intrakystiques, fibrose péri-canaliculaire, grands kystes, kystes solitaires du sein. Par contre, on a pu obtenir des succès thérapeutiques avec de la folliculine dans la maladie kystique du sein, ce qui semble difficilement conciliable avec les faits précédents (Dahl Iversen, 309).

Enfin au niveau du vagin l'hyperfolliculinie expérimentale provoque l'œstrus, avec kératinisation des cellules vaginales (Kunde, d'Amour, Carlson et Gustavson, 670).

b) ANIMAL NON CASTRÉ. — Chez le cobaye non castré, par contre, les doses nécessaires sont totalement différentes. Dahl Iversen et H. Joerdis-Joergensen (310), opérant sur le cobaye femelle de deux mois, n'obtiennent une hyperplasie glandulo-kystique qu'en injectant 3.500 U. S. de folliculine pendant 35 jours. Avec 1.400 U. S. seulement, ils n'obtiennent qu'une hyperplasie muqueuse identique à l'aspect de l'endomètre normal de l'animal adulte.

L'action de la folliculine est donc totalement différente suivant qu'il s'agit d'un organisme entier ou castré et les inductions cli-

niques qu'on serait tenté de tirer de l'expérimentation sur l'animal castré doivent donc être extrêmement prudentes.

Chez l'animal impubère. — a) CHEZ L'ANIMAL NOUVEAU-NÉ, les résultats sont discordants. Simonnet dans sa thèse (1069) signale que Parkes et Bellerby n'ont pu provoquer de crise génitale chez le cobaye ; pas plus que Scharrer et Scherrer chez la souris, ni Rietschel chez la rate.

Par contre, Courrier (275) l'a obtenu chez le cobaye en administrant de la folliculine à la mère les derniers jours de la gestation. Le nouveau-né présentait à la naissance les modifications caractéristiques de la présence de folliculine ; orifice vulvaire béant, congestionné, cornes volumineuses, réaction vaginale intense.

b) CHEZ L'ANIMAL IMPUBÈRE PROPREMENT DIT, l'injection de folliculine fait apparaître les phénomènes de l'œstrus après une période de latence de 3 à 4 jours. Et avec une dose convenable, le cycle œstral provoqué ne diffère pas d'un cycle normal. Avec des doses plus fortes on peut arriver à produire une hyperplasie endométriale (Sainton, Brouha et Simonnet, 1011).

Il s'agit donc d'un syndrome de puberté précoce peu différent de celui qu'on observe en clinique humaine dans les cas de tumeur de l'ovaire.

En 1928, Allen (12) expérimentant sur le singe (*Macacus Rhesus*) impubère et sur le singe castré obtient, après avoir injecté 1.065 U. R. en 22 jours, d'un extrait de liquide folliculaire de truie, des glandes endométriales très longues, pelotonnées avec de nombreux prolongements, mais pas d'hyperplasie.

Le plus souvent l'endomètre était au stade « early menstrual », ce qui correspond au stade folliculinique intermédiaire de Moricard.

2° Hyperplasie glandulo-kystique obtenue par réduction de la masse ovarienne.

L'ovaire manifeste une tendance à la régénération et à l'hypertrophie compensatrice chaque fois qu'on en diminue la masse (Champy, 203). Aussi l'injection de folliculine n'est pas le seul moyen d'obtenir une hyperplasie de l'endomètre. Dès 1925, Lipschütz (729) constatait que la réduction de la masse ovarienne chez la lapine entraînait une croissance kystique des follicules. Et dans toute une série de travaux entre 1936 et 1938, cet auteur précise d'une façon remarquable les modifications qu'entraînent ces interventions sur l'ovaire (731 à 736, 739). Cette intervention consiste à enlever l'ovaire d'un côté et la majeure partie du second ovaire en laissant intact le pôle supé-

rieur de celui-ci. C'est par développement folliculaire que se réalise l'hypertrophie du fragment ovarien restant, comme s'il y avait une « loi de constance folliculaire » et c'est à ce développement intense des follicules qu'il faut rattacher les lésions hyperfolliculiniques constatées.

AU NIVEAU DE L'UTÉRUS, chez la rate et le cobaye, on constate une augmentation considérable du poids de l'organe et une hyperplasie de la muqueuse (6 cas sur 8) avec prolifération remarquable des glandes utérines, dilatation kystique, aspect en tout point identique à celui qu'on trouve chez la femme (Lipschütz, 731).

La croissance glandulaire est souvent impétueuse et atypique. Il se forme des plis épithéliaux vers la cavité utérine et même vers la cavité des kystes glandulaires (732) donnant parfois l'impression de glandes kystiques mais en dentelle, ce qui n'a rien d'extraordinaire si l'on se souvient que « la fonction endocrinienne du fragment ovarien ne devient qu'exceptionnellement monophasique, folliculaire ; et qu'en général elle reste biphasique comme dans l'ovaire normal, puisqu'on a pu trouver jusqu'à 5 corps jaunes dans un fragment » (Lipschütz, 733).

AU NIVEAU DU VAGIN, on constate une kératinisation de l'épithélium vaginal qui peut persister chez la rate des semaines et même des mois après l'intervention sur l'ovaire.

Par contre, chez le cobaye cette kératinisation ne dure que quelques heures.

AU NIVEAU DE LA GLANDE MAMMAIRE, on constate une hypertrophie comme dans les derniers jours de la gestation et une pigmentation, signe d'une phase folliculaire prolongée.

Dans des expériences antérieures, Burch, Wolf et Cunningham (153) trouvaient sur trois lots d'animaux castrés partiellement, un lot avec une muqueuse utérine à peu près normale ; un lot avec prolongation de l'œstrus et muqueuse utérine hyperplasiée et enfin un troisième lot avec une muqueuse partiellement atrophique de type castration.

Pourtant L. et J. Burch (148) en 1933 concluent « que la résection ovarienne partielle prédispose au développement d'une hyperplasie glandulo-kystique ultérieure ».

Ce qualificatif d'ultérieure implique la notion d'un certain temps de latence bien mis en évidence par Lipschütz (736) sur l'animal impubère. Dans ce cas en effet, l'hyperplasie ne se produit que 10 à 12 mois après l'intervention. Celle-ci ne modifie pas le cycle à la puberté, et n'entraîne jamais de puberté précoce (Lipschütz, Mena, Vinals, 739). Et se reportant à la clinique humaine, Lipschütz (736) envisage que chez la femme ce temps de latence correspondrait à

20 ou 30 ans, si bien que certaines hyperplasies glandulo-kystiques seraient latentes depuis bien avant la puberté mais ne deviendraient manifestes que 20 ans après. C'est ainsi que Cruz (302) a publié en 1936 le cas d'une femme avec hyperplasie glandulo-kystique qui s'établit un certain temps après la résection ovarienne.

De même, Graves (523) constate que sur 18 hyperplasies glandulo-kystiques, 4 se rapportaient à des malades ayant eu une ovariectomie unilatérale antérieure.

Pourquoi ce temps de latence différent chez l'animal pubère et impubère ?

C'est là qu'intervient le rôle de l'hypophyse. Il est rare en endocrinologie qu'on ne soit pas ramené inmanquablement à l'hypophyse ; nous allons voir, pour ce qui nous intéresse, le rôle que joue cette glande dans la genèse de l'hyperplasie glandulo-kystique.

3° L'hypophyse dans la genèse de l'hyperplasie glandulo-kystique.

C'est à Hofbauer (585) que revient le mérite d'avoir le premier montré le rôle de l'hypophyse dans la genèse de l'hyperplasie glandulo-kystique.

Pour cet auteur, en effet, le phénomène ovarien est secondaire. Le trouble primaire est plus haut ; il est hypophysaire. En injectant tous les jours à des cobayes en activité sexuelle, pendant deux semaines par voie intrapéritonéale, des extraits d'hypophyse de bœuf, il a constaté des modifications de la muqueuse utérine assez comparables à celle de l'hyperplasie glandulo-kystique, avec épaississement important de la muqueuse, augmentation marquée du tissu interstitiel, notamment dans la couche basale. Les capillaires y sont dilatés. On note des zones nécrobiotiques.

Dans un autre cas où, au lieu d'injections, on plante à deux reprises une hypophyse de bœuf, l'aspect « en fromage de gruyère » était encore plus typique. Au niveau de l'ovaire : grand nombre de follicules atrésiés, rappelant ce que l'on voit dans la dégénérescence à petits kystes.

« Aussi peut-on admettre que l'hyperplasie de la muqueuse utérine avec les processus concomitants ovariens, sont le résultat d'un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse et parler d'hyperplasie endométriale pituitaire » (Hofbauer, 585).

Les mêmes expériences sur l'animal castré ne donnent pas du tout les mêmes résultats. La muqueuse ne réagit pas. On note seulement une augmentation notable du tissu conjonctif de la basale, et dans la même région une affinité marquée des noyaux pour les colorants et une dilatation des capillaires comme s'il y avait une influence excitatrice directe du lobe antérieur de l'hypophyse sur la basale,

contrairement à la « fonctionnelle » pour laquelle les hormones ovariennes seraient indispensables (Hofbauer, 586).

Pourtant, lorsqu'on réunit par parabiose un animal entier avec un animal castré, dont l'hypophyse est par conséquent en hyperfonctionnement, on note l'apparition au niveau de l'ovaire, de follicules kystiques, ce qui est bien dans le cadre des lésions contractées dans l'hyperfolliculinie (Hill, 569). Les résultats sont d'ailleurs les mêmes, que l'animal castré qu'on parabiose soit mâle ou femelle, ce qui prouve que l'hyperfonctionnement hypophysaire du rat mâle castré est identique à celui du rat femelle castrée (Hill, 569 ; Levine et Witschi, 725).

Un certain nombre d'auteurs ont rejeté ces expériences. Frankl (477) accepte les conclusions d'Hofbauer, mais pour un nombre limité de cas seulement, l'inflammation locale de l'ovaire étant aussi fréquente que l'hyperpituitarisme dans l'étiologie de l'hyperplasie.

Simpson, Ellison, Phelps et Burch (1077) expérimentant sur 6 cobayes, recevant 1 cm³ d'extrait alcalin d'hypophyse antérieure pendant 14 jours, constatent une légère mais indiscutable hyperplasie endométriale : de même Tietze (1125). Mais on peut se demander si cet effet est dû à l'hypophyse elle-même ou à la folliculine contenue dans l'hypophyse (Simpson, 1077), l'hypophyse contenant de la folliculine (Brouha et Simonnet, 139).

Enfin Chilese (211) en 1934 a repris toutes les expériences d'Hofbauer d'une façon très précise et très détaillée, sur 23 cobayes non castrés d'une part et 23 cobayes castrés d'autre part. Chacun de ces deux lots étaient divisés en sous-groupes recevant les uns des injections sous-cutanées de Prolan, les autres des implantations intramusculaires d'anté-hypophyse fraîche de veau, les autres enfin des injections d'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse de veau.

Pour les animaux non castrés, ses résultats sont exactement superposables à ceux d'Hofbauer.

Pour les animaux castrés, Chilese obtient aussi une hyperplasie endométriale mais en proportion et en intensité moindre, et n'obtient pas comme Hofbauer une hyperplasie localisée à la basale.

Ainsi le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse dans la genèse de l'hyperplasie glandulo-kystique semble indiscutable.

Et cela nous semble d'un intérêt considérable pour la clinique. Car, que la folliculine soit expérimentalement capable de produire une hyperplasie endométriale chez l'animal castré ou chez la femme castrée comme nous allons le voir, et même, quoique plus difficilement, chez l'animal et la femme ayant leurs ovaires, constitue certes un résultat intéressant, mais n'éclaire pas du tout le problème du mécanisme de l'hyperfolliculinie en pathologie humaine, ce qui, somme toute, est la seule question qu'il nous importe d'éclaircir.

Et si le rôle de l'antéhypophyse dans ce mécanisme ne solutionne pas le problème, il le fait au moins avancer d'un pas, et permet de

faire reposer sur des bases encore plus solides les interrelations entre l'hypophyse et l'ovaire, interrelations qui régissent toute l'endocrinologie sexuelle. Et comme pour tant de problèmes d'hormonologie génitale, il est certain que vouloir considérer le problème de l'hyperfolliculinie comme un trouble isolé de l'ovaire c'est ne voir qu'une partie du problème, ce qui revient à dire que c'est voir le problème d'un point de vue faux. Il n'y a pas de trouble fonctionnel ovarien, mais des troubles du couple hypophyse-ovaire. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette importante notion.

Lipschütz partage les opinions d'Hofbauer et interprète ses expérimentations sur les réductions de masse ovarienne et les modifications ovariennes et utérines qui en résultent, par une libération hypophysaire. La fragmentation, diminuant considérablement la production de substances œstrogènes, libère la préhypophyse du frein ovarien. La préhypophyse libérée, sécrète des hormones gonadotropes en grande quantité, lesquelles excitent le fragment ovarien ; d'où fonction endocrinienne augmentée et irrégulière de l'ovaire.

D'après cette interprétation, l'hyperfolliculinie traduit donc une rupture d'équilibre entre hypophyse et ovaire.

« L'hyperplasie endométriale et la croissance atypique tumorale de la muqueuse se basent sur un équilibre ovaire-préhypophyse sans qu'il soit possible de préciser ce déséquilibre plus en détail » (Lipschütz, 734).

Ce double rôle de l'hypophyse et de l'ovaire dans la genèse des modifications de la muqueuse utérine est aussi invoqué par Shaw (1061), Fluhmann (448), par Firor et Geiling. Ces derniers auteurs se basent sur le fait qu'ils ont pu faire apparaître la menstruation chez la guenon hypophysectomisée avec des doses de folliculine qui eussent été incapables de la produire chez des guenons non hypophysectomisées.

4° L'hyperplasie glandulo-kystique expérimentale par interruption du cycle génital.

Tietze (1125) a pu montrer qu'on pouvait obtenir chez l'animal (ses expériences portent sur la souris, le rat et la guenon), en interrompant le cycle, des images très semblables à celles de l'hyperplasie glandulo-kystique.

Dans le cycle interrompu le follicule arrivé à maturité n'évolue pas. Par suite, il n'y a pas de corps jaune et la folliculine continue à agir seule sur l'endomètre. Ces animaux se trouvent ainsi apparemment, pendant un certain temps, dans une sorte de rut continu. De plus chez le cobaye, l'auteur constate au niveau de la muqueuse une grande abondance de glandes, dont certaines sont kystiques, et

un certain nombre de modifications histologiques qui lui font penser qu'il s'agit là d'une sorte d'hyperplasie endométriale. L'hyperplasie de l'endomètre se présenterait alors beaucoup plus comme une manifestation d'insuffisance lutéinique que comme une manifestation d'hyperfolliculinie.

Ces résultats sont intéressants et cadreraient assez bien avec le fait qu'il est infiniment plus facile de provoquer l'hyperplasie glandulokystique chez l'animal castré que chez l'animal non castré, et qu'en outre il faille dans ce dernier cas des doses beaucoup plus considérables.

C'est qu'en effet dans la deuxième éventualité il y a production de progestérone par l'animal.

Cela est moins facilement superposable à la clinique humaine, car dans un grand nombre de nos observations nous avons trouvé des muqueuses sans transformation lutéinique en période prémenstruelle, mais elles n'étaient nullement hyperplasiées.

Il est regrettable à ce propos que l'auteur ne précise pas si l'hyperplasie obtenue l'était au bout d'un ou plusieurs cycles.

Tant que ces expériences n'auront pas été répétées par d'autres expérimentateurs on doit donc rester sur la réserve. Toutefois nous pensons avec Tietze qu'en clinique, l'hyperfolliculinie est beaucoup plus souvent la manifestation d'une carence en progestérone que d'une surproduction de substances œstrogènes.

5° L'hyperplasie glandulo-kystique expérimentale chez la femme.

Chez la femme ovariectomisée. — Ce sont Werner et Collier (1169, 1170) en 1933 qui, les premiers, purent provoquer sur la femme ovariectomisée une hyperplasie endométriale ; opérant sur quatre femmes ils donnèrent 200 U. R. de folliculine par jour pendant 28 jours, puis 300 U. R. les 20 jours suivants et enfin 400 U. R. les 28 derniers jours.

Ils constatèrent :

1° Un retour des glandes mammaires à l'état antérieur à la castration.

2° Un endomètre identique à celui du 14^e jour et hyperplasique à partir du 21^e jour dans trois cas sur quatre.

3° Une hémorragie menstruelle indistinguable de celle d'une femme normale.

4° Et enfin une augmentation de la libido (pas chez les quatre malades).

Il faut dire que les microphotos de la muqueuse utérine reproduites par ces auteurs comme caractéristiques d'une muqueuse glandulokystique, n'emportent pas la conviction.

Quelques mois plus tard, ils précisent les expériences précédentes

en signalant que ce ne sont pas tellement les doses massives qui sont nécessaires, que les petites doses longtemps répétées. Le « minimum clinique dosage » est évalué par eux à 2.800 U. R. pour un cycle (1170).

Szarka (1160) en 1933, rapporte le cas de quatre femmes ovariectomisées ; trois de ces femmes traitées respectivement par 500.000, 700.000 et 274.000 U. S. de folliculine, présentaient des lésions à l'examen biopsique, correspondant à une hyperplasie glandulo-kystique.

Kaufmann emploie des doses encore plus fortes, 1.100.000 U. S. de progynon en deux mois et constate une hyperplasie glandulo-kystique typique (634).

Damm (316) rapporte le cas d'une malade ayant reçu en 17 jours 750.000 U. S. de folliculine. L'utérus atrophique et mesurant 6 cm. juste avant le début du traitement est nettement augmenté de volume, mesure 8 cm. et présente une hyperplasie glandulo-kystique manifeste.

Ferin (426) avec 60 mgr. (600.000 U. I.) d'œstradiol en 15 jours, ne constate qu'un début de surcharge œstrogène, à savoir une accentuation anormale de la pseudo-stratification.

Chez la femme non ovariectomisée. — Kaufmann (632) a pu, en traitant une aménorrhée avec de fortes doses de folliculine, obtenir une hyperplasie glandulo-kystique expérimentale. En 1940, Zondek (1211) constate : avec 600.000 U. I., soit 60 mgr. de folliculine, une hyperplasie des glandes utérines, avec 6.000.000 U. I., soit 600 mgr. en 60 jours, une hyperplasie glandulo-kystique avec inhibition totale de l'ovaire et érosion du col utérin.

Il s'agissait dans ce dernier cas d'une jeune femme de 26 ans opérée pour un cancer bilatéral du sein et avec des métastases multiples. Le but de cet auteur était de tenter une sorte de castration hormonale en bloquant complètement l'hypophyse par des doses considérables de folliculine.

La *thérapeutique* a aussi sa contribution dans l'hyperfolliculinie expérimentale.

C'est ainsi que chez la *fillette impubère* on a constaté que l'injection de folliculine, pratiquée dans le but de soigner des vulvo-vaginites gonococciques, faisait apparaître certains troubles tels que poussée mammaire, développement du mamelon, croissance des poils pubiens, soudure prématurée des épiphyses, troubles correspondant certainement à une surcharge de l'organisme en substances œstrogènes, malgré l'absence de contrôle biopsique de l'utérus.

De même chez la *femme adulte* l'administration prolongée et intempestive de folliculine a pu déterminer des troubles fonctionnels analogues à ceux que nous décrirons lorsque nous parlerons de la symptomatologie de l'hyperfolliculinie. Et pour employer les propres

termes de notre maître, le P^r de Gennes : « Les progrès des thérapeutiques hormonales ont été pour beaucoup dans celui de notre connaissance du sujet par l'enseignement de leurs erreurs. En effet, tant qu'on s'est contenté de traiter ces prétendues insuffisances ovariennes par des extraits sans action utile, mais aussi sans action nocive, on s'est satisfait facilement de leurs apparents résultats. Mais à partir du jour où les progrès de la chimie biologique ont mis entre nos mains des hormones pures d'une redoutable efficacité, il a bien fallu se rendre compte que le traitement allait souvent à l'encontre du but proposé et aboutissait à des désastres.

« Combien de malades avons-nous vues, qui, à tort, traitées par des injections de folliculine, voyaient leurs troubles décuplés, heureuses quand le traitement longtemps prolongé n'entraînait pas finalement la cessation définitive des règles » (502).

En résumé, on peut donc provoquer une hyperfolliculinie expérimentale avec hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre de plusieurs façons :

- 1° avec de fortes doses d'œstrogènes ;
- 2° par réduction de la masse ovarienne ;
- 3° avec des extraits anté-hypophysaires ;
- 4° en interrompant le cycle menstruel.

La multiplicité même des moyens permettant d'obtenir un même aspect histologique montre suffisamment la complexité du mécanisme physiologique. Qu'apporte en définitive l'expérimentation ? Beaucoup de faits mais peu d'éclaircissements.

Cela doit rendre très prudent quant à la transposition des résultats expérimentaux sur le plan clinique, d'abord en vertu de ce fait qu'il y a loin entre les résultats obtenus chez l'animal et ceux obtenus chez la femme ; ensuite parce que l'expérimentation, d'ailleurs réduite, faite chez la femme, sort des conditions physiologiques. Comment comparer en effet les réactions d'un organisme possédant un ovaire et une hypophyse fonctionnant synergiquement à celles d'un organisme qui premièrement, ne possède pas d'ovaires, ce qui rompt complètement l'harmonie présidant au fonctionnement de l'une et l'autre glande, et deuxièmement, possède une hypophyse anatomiquement et physiologiquement différente de celle d'une femme normale.

De toutes façons un fait subsiste, c'est que quel que soit le moyen employé, il est possible de reproduire une lésion donnée de la muqueuse utérine : l'hyperplasie glandulo-kystique. Et les notions cliniques et expérimentales réunies permettent à n'en pas douter de rattacher l'existence de cette lésion à une surcharge en substances œstrogènes dans presque tous les cas, peut-être même dans tous.

Ces résultats apportent en outre une autre notion, c'est que l'utérus apparaît comme le plus sensible des récepteurs folliculiniques.

C'est en ce sens que Varangot (1143) a pu dire : « L'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine constitue certainement le test morphologique le plus fidèle de l'existence de quantités élevées d'hormones œstrogènes en circulation dans l'organisme ». Conclusion qui nous paraît indiscutable. D'ailleurs une expérience d'une grande valeur consiste à supprimer la surcharge folliculinique et à constater le retour à la normale de la muqueuse utérine.

Nous verrons quand nous aborderons la partie clinique de ce travail, que, par contre, nous ne considérons pas nécessaire l'existence de cette hyperplasie glandulo-kystique pour parler d'hyperfolliculinie. En d'autres termes, que si l'hyperplasie glandulo-kystique traduit à coup sûr l'existence d'une surcharge en substances œstrogènes, son absence n'implique pas qu'il n'y ait pas de surcharge.

CHAPITRE VIII

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DANS L'HYPERFOLLICULINIE

En dehors des renseignements fournis par la clinique, et des tests secondaires renseignant sur le fonctionnement neuro-endocrinien, on ne dispose guère que de deux moyens d'investigation pour tenter de déceler une hyperfolliculinie : *les dosages hormonaux et la biopsie de la muqueuse utérine.*

Ces deux moyens sont diversement appréciés suivant les auteurs. Les dosages hormonaux ont de peu nombreux mais farouches défenseurs. La biopsie cyto-hormonale a des adeptes plus nombreux, mais n'en prête pas moins le flanc à la critique.

Nous exposerons successivement le principe, les résultats, et les critiques relatifs à chacune de ses méthodes.

I. — LES DOSAGES HORMONAUX

Nous étudierons successivement les dosages des hormones gonadotropes, de la folliculine et de la progestérone, ou plutôt de son élimination urinaire, le prégnandiол.

Principe. — Si l'on excepte le dosage du prégnandiол, qui est un dosage chimique, *les dosages hormonaux sont des dosages biologiques*, c'est-à-dire qu'ils mesurent une fonction (œstrogène ou gonadotrope). Celle-ci est évaluée d'après les modifications du tractus génital d'animaux réactifs ayant reçu une quantité déterminée d'un extrait de sang ou d'urine de la femme dont on veut étudier la fonction ovarienne.

a) *Dosage des hormones gonadotropes.* — Grâce aux recherches de Zondek et d'Asheim (1214) en 1927, on pouvait dès 1928 doser les substances gonadotropes urinaires et sanguines. Le principe en est le suivant : les extraits ou implants hypophysaires provoquent en quelques jours, chez la souris femelle impubère pesant 6 à 8 gr. :

a) l'apparition du premier cycle œstral, caractérisé par la matu-

ration folliculaire et la kératinisation vaginale (réaction I), caractéristique de l'effet A ;

b) une hémorragie intrafolliculaire (réaction II) ;

c) la formation d'un corps jaune (réaction III). Ces deux dernières réactions étant caractéristiques de l'effet B.

On peut donc doser l'effet A et l'effet B.

En fait, on limite le test à la recherche de l'effet A. Cette recherche peut se faire dans le sang et dans l'urine. Les quantités de sang relativement importantes qu'elle nécessite font qu'on la recherche surtout dans les urines. Les résultats de ces dosages sont donnés, suivant les auteurs, en U. I., U. R. ou U. S. Il faut donc d'abord s'entendre sur les différentes unités, et leur correspondance.

1° L'unité souris (U. S.) est la plus petite quantité de substance capable de déclencher sur 75 p. 100 des animaux expérimentés, un plein œstrus chez la souris castrée de 70 gr. et qui aurait reçu trois injections à 4 heures d'intervalle.

2° L'unité rat, proposée par Corner, est la plus petite quantité qui, administrée en injection sous-cutanée par 1/3 de cm³ à intervalles de 12 heures, matin et soir pendant deux jours, détermine sur le frottis vaginal l'apparition de couches cornées sans noyaux. Il convient d'injecter 20 animaux castrés de même souche : 10 réponses positives donnent l'unité.

3° L'U. I. (Commission de Standardisation de la S. D. N. en 1932) est la 10.000^e partie du milligramme de folliculine cristallisée. Elle équivaut à 1/5 d'U. S. Donc approximativement 1 U. S. = 5 U. I. et 1 U. R. = 5 U. S.

1° *DOSAGE DES HORMONES GONADOTROPES DANS LE SANG.* — On part de 40 cm³ de sang desséché par le sulfate de soude anhydre ; on élimine les substances œstrogènes par l'éther ; on obtient un résidu sec par traitement à l'alcool à 60 p. 100. C'est cet extrait qu'on injecte à l'animal. On utilise la rate impubère de 3 semaines. Telle est la technique proposée par Frank (465). D'après cet auteur, la réaction est positive entre le 9^e et le 12^e jour du cycle, ce qui correspond à 25 U. R. par litre. Elle est négative avant le 9^e et après le 12^e jour.

Le taux de l'hormonémie serait augmenté dans l'hyperfolliculinie. Mais il en est de même chez la femme ménopausée, ovariectomisée ou en état d'insuffisance ovarienne (Fluhmann, 446). En fait la pratique du dosage des hormones gonadotropes dans le sang est peu utilisée et les renseignements sur ses variations dans l'hyperfolliculinie peu précis.

2° *DOSAGE DES HORMONES GONADOTROPES DANS LES URINES.* — Le dosage des hormones gonadotropes dans l'urine est pratiqué plus couramment et semble présenter plus d'intérêt.

On prélève 500 cm³ d'urine au moment de l'ovulation probable, c'est-à-dire vers le 14^e jour après le début des règles précédentes. C'est en effet le moment où les hormones gonadotropes atteignent leur taux maximum. Le matériel d'expérimentation consiste en 5 souris femelles impubères. On injecte simultanément à 4 de ces souris les extraits correspondant à 100 cm³, 50 cm³, 20 cm³ et 10 cm³ d'urine. A la 100^e heure, les animaux sont sacrifiés et comparés à la femelle témoin. L'unité biologique est la plus petite quantité d'extrait qui détermine à la 100^e heure chez une souris impubère de 7 à 9 gr. la formation du canal cervical et le développement macroscopique de l'utérus. Pour doser la quantité d'hormone contenue dans un litre d'urine, on cherche par des injections successives et différentes à obtenir deux réactions qui, pour des dilutions voisines, soient l'une positive et l'autre négative. Le chiffre d'hormone ainsi obtenu est compris entre les deux chiffres voisins correspondant aux deux réactions. On précipite les hormones gonadotropes par l'adjonction d'alcool ou d'acide benzoïque.

Telle est la technique proposée par Bécclère et Simonnet (1971) et dans la thèse de Noël (878).

Avec cette technique, l'erreur maxima serait de 10 U. S. et l'erreur relative ne dépasserait pas 50 p. 100.

D'autres auteurs se bornent à rechercher si la réaction est positive ou négative sans chercher à l'apprécier qualitativement.

L'épreuve est considérée comme positive quand le poids des ovaires de l'animal sacrifié à la 100^e heure est le double de celui des animaux témoins. On peut aussi se servir de l'utérus dont les variations de poids seraient même plus sensibles que celui des ovaires (d'Amour, Funck et Livermann, 26).

Le chiffre normal, d'après Bécclère et Simonnet, est inférieur ou égal à 10 U. S. D'après ces mêmes auteurs, les modifications sont peu nettes dans l'hyperfolliculinie. Sur 13 observations d'aménorrhées hyperhormonales (diagnostic basé sur la clinique et les dosages) dans 5 cas il y a un chiffre supérieur à 10 U. S. (20 U. S. dans 3 cas, 100 et 200 dans les deux autres) ; dans les 8 autres le chiffre n'est pas précisé. Il est donc pour le moins normal (81).

Pour Gloux (516), les hormones gonadotropes, dans l'hyperfolliculinie, sont supérieures à 10 U. S., donc augmentées.

Dans un cas de métropathie d'origine ovarienne, Proust, Moricard et Rodier (972) trouvent une élévation du taux des hormones gonadotropes urinaires.

D'après Zondek (1202), seule, une augmentation de plus de 100 U. S. aurait de la valeur.

b) *Dosage de la folliculine* ⁽¹⁾. — Dans le sang. — C'est à Loewe (759) en 1925 que revient le mérite d'avoir le premier mis en évidence l'existence de substances œstrogènes dans le sang.

1° EXTRACTION. — Zondek (1206) propose la technique suivante : On recueille 50-100 cm³ de sang dans 3-4 fois son volume d'alcool absolu ou d'acétone ; le mélange est abandonné 24 heures à la température ordinaire, puis porté à l'ébullition pendant 1/2-1 heure. On centrifuge. Le résidu est épuisé plusieurs fois par l'alcool absolu. Les alcools sont réunis, concentrés et le résidu est repris par l'huile.

D'autres techniques ont été proposées par Frank (466), Frank et Goldberger (473).

2° DOSAGE. — On utilise le dosage biologique sur la souris castrée (réaction œstrale). Les dosages spectrométriques de Wehfritz et colorimétriques de Kober étant d'une sensibilité franchement insuffisante. Il faut environ 40 à 50 cm³ de sang, ce qui d'un point de vue pratique rend ce dosage assez incommode.

3° RÉSULTATS CHEZ LA FEMME NORMALE. — On observe une courbe croissante du premier au dernier jour du cycle avec résultat négatif pour les 15 premiers jours du cycle et résultat positif pour les 15 derniers, atteignant environ 60 U. S. (Simonnet, 1069 ; Sainton, Simonnet et Brouha, 1011).

De même pour Frank et Goldberger (473), Frank, Goldberger et Salmon (474) :

21 jours avant les règles : 25 U. R.

14 jours avant les règles : 50 U. R.

7 jours avant les règles : 50 à 100 U. R.

Weldebush et Mc Clendon (1177) trouvent des valeurs allant jusqu'à 500 U. S. Pour eux la courbe de folliculinémie suit la courbe de folliculinurie. De même pour Mazer et Goldstein (797).

Ces résultats ont été confirmés par Fluhmann (449) en 1934 en employant la méthode de la mucification vaginale, méthode 5 fois plus sensible que celle d'Allen et Doisy. Ainsi il existerait chez la femme une phase qui se situe immédiatement après le moment de l'ovulation, qui dure 2-3 jours, pendant laquelle se produit une chute momentanée de la folliculinémie.

4° RÉSULTATS DANS L'HYPERTHÉLIE. — Les résultats à ce sujet sont extrêmement pauvres. Frank (465) a trouvé une folliculinémie normale ou abaissée.

Ferrier et Gérard (436), sur 38 diagnostics cliniques d'hyperfolli-

(1) Nous avons fait pour ce paragraphe de larges emprunts à la thèse de Simonnet (1069).

culinie trouvent une folliculinémie normale ne dépassant pas 30 U. S. au 14^e jour.

Pour Rivoire (990) « il n'est pas fréquent de constater une forte élévation du taux sanguin de l'hormone même dans les cas indiscutables d'hypersécrétion folliculinique, comme par exemple l'endométrite hyperplasique : le terme d'hyperfolliculinémie, consacré par l'usage pour désigner ce syndrome clinique est donc très mal choisi ».

Dans les urines. — 1^o EXTRACTION. — De nombreuses techniques sont utilisées. Nous ne pouvons les énumérer toutes. Nous ne citerons que la technique de Simonnet telle qu'il la donne dans sa thèse (1069).

« L'urine recueillie après toilette vaginale dans un récipient propre est amenée à pH acide par addition d'acide chlorhydrique. Bien que la fermentation ammoniacale ne soit pas une cause de destruction de l'hormone, il est préférable dans le cas où l'urine ne peut être traitée tout de suite, d'en assurer la conservation par l'addition de quelques gouttes de la solution de Lugol. L'urine est concentrée au 1/10^e de son volume, puis soumise à une hydrolyse de 10 minutes en acide chlorhydrique N/10. Le liquide refroidi est épuisé par l'éther ou la benzine, l'extrait déshydraté par contact avec le chlorure de calcium desséché est concentré et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérilisée ».

2^o DOSAGE. — On utilise pour le dosage 500 cm³ d'urine prélevée une semaine après l'ovulation, soit environ huit jours avant les règles à venir. C'est en effet à ce stade que l'excrétion de la folliculine est maxima dans les urines. Là encore il s'agit d'un dosage biologique ; on utilise le pouvoir qu'a cette hormone de rétablir le rut chez les femelles castrées, en l'occurrence les rates castrées. Ce pouvoir est mesuré grâce au test d'Allen et Doisy qui montre en cas de réaction positive l'apparition de cellules kératinisées, anucléées et sans leucocytes au niveau du vagin des rates, et qui est la traduction d'un rut artificiel et éphémère. Il est possible d'étalonner les animaux à l'avance. Tel animal, par exemple, aura un test positif après l'injection de 10, 20, 30 U. I. de folliculine (1 mgr. = 10.000 U. I.). Aussi peut-on exprimer la réaction biologique obtenue en unités internationales de folliculine.

L'erreur maxima ne dépasserait pas 50 U. I. et l'erreur relative 50 p. 100 (Béclère et Simonnet, 1071).

3^o RÉSULTATS CHEZ LA FEMME NORMALE. — 200 à 500 U. I. dans la semaine qui précède les règles (Simonnet et Béclère, 1070), 1943.

— 500 à 1.000 U. I. avec maxima au 12^e-16^e jour (Sainton, Brouha, Simonnet, 1011), 1940.

— 200 à 300 U. I. au 12^e jour et 500 à 600 au 25^e jour (Rivoire, 990).

— 250 U. I. au 15^e jour et 150 U. I. au 25^e jour pour Furuhjelm (486) et Sune Genell (498).

— 400 U. S. au 12^e jour et 200 U. S. prémenstruelles pour Siebke (1066) et Damm (314).

— 80 U. R. au 12^e jour et au 25^e jour pour Peralta Ramos (951).

Les résultats sont donc assez variables. Il en est de même de la courbe d'élimination de la folliculine au cours du cycle. Pour les uns, il y a une courbe à sommet unique ovulatoire. C'est le « bond folliculaire » (Zondek et Euler, 1216 ; les deux Smith, 1090).

Pour d'autres, il y a deux sommets, c'est en général ce qui est admis par la majorité ; mais certains pensent que le maximum est prémenstruel (Béclère et Simonnet, 1070 ; Frank, 469 ; S. Huguet, 606 ; Rivoire, 990) alors que d'autres pensent que le maximum de l'élimination se produit au moment de l'ovulation (Brouha, Sainton et Simonnet, 1011 ; Siebke, 1066 ; Furuhjelm, 486 et Sune Genell, 498).

Brandwein (125) pense que dans 70 p. 100 des cas il y a un seul maximum au 14^e jour, dans 15 p. 100 deux maxima et dans 10 p. 100 trois maxima.

4^e RÉSULTATS DANS L'HYPERFOLLICULINIE. — Béclère et Simonnet (84) ne retiennent que les chiffres supérieurs à 500 U. I. mais tout dosage décelant plus de 500 U. I. traduit pour eux la certitude d'une surcharge en substances œstrogènes.

Frank (469), pour qui l'élimination totale de la folliculine au cours du cycle normal est aux environs de 800 U. S., note dans l'hyperfolliculinie des chiffres variant de 4.000 à 1.000 U. S.

Dans un article datant de 1940, ce même auteur pense « que les dosages hormonaux donnent des résultats d'une correspondance surprenante ». C'est ainsi qu'à tout coup il constate une augmentation de l'excrétion urinaire des corps œstrogènes chez les femmes présentant une poussée mammaire prémenstruelle. Ces résultats cadraient donc avec ceux de Béclère et de Simonnet.

Mc Chellan, Phelps et Burch (207) trouvent au contraire des taux moyens et constants.

Ferrier et Gérard (436) ne trouvent guère plus de 200 à 300 U. I. dans la période prémenstruelle, dans une étude basée sur 38 malades présentant un syndrome d'hyperfolliculinie.

Dubreuil, Massé et Demange (385) ont même souvent constaté une hypofolliculinurie dans des syndromes hyperfolliculiniques, mais envisagent la possibilité d'une rétention rénale des corps œstrogènes.

Ces résultats, on le voit, sont loin d'être identiques, comme ceux d'ailleurs concernant la folliculinurie physiologique.

Toutefois, nous pensons avec notre Maître de Gennes (505) que des taux vraiment élevés et qui passent de loin les taux physiologiques ont de la valeur. Une femme qui, par exemple, excrète en 24 heu-

res plus de 1.000 U. S. de folliculine peut être considérée comme certainement hyperfolliculinique. Mais de tels cas restent évidemment l'exception.

Nous regrettons de n'avoir pu nous rendre compte par nous-mêmes de la valeur de ces dosages hormonaux chez nos malades, et de n'avoir pu notamment établir un parallèle entre les résultats des biopsies cyto-hormonales et les résultats des dosages.

Dernièrement, Peralta Ramos (951) donnait une interprétation intéressante des chiffres de folliculinurie souvent discordants, donnés par différents auteurs, et même trouvés au cours d'un même cycle, chez une même malade. Pour cet auteur, les hémorragies de l'hyperfolliculinie ne sont pas tant dues à une augmentation de concentration de la folliculine, qu'à des inégalités de niveau provenant d'un faible fonctionnement hypophysaire. De là les résultats apparemment contradictoires des dosages de folliculine.

Et cette hypothèse est basée sur la théorie de la menstruation de Colombo qui est schématiquement la suivante : la haute concentration prémenstruelle en folliculine inhibe le facteur G. S. de l'hypophyse. L'ovaire, ainsi coupé de l'hypophyse, voit ses follicules s'atrophier. De ce fait, le taux de folliculine tombe et la menstruation survient par privation de folliculine.

Imaginons une perturbation dans le couple hypophyse-ovaire, une « dysharmonie hypophyso-ovarienne », l'hémorragie peut : 1° persister, si la stimulation hypophysaire ne se déclenche pas à nouveau pour faire remonter le taux de folliculine ; 2° s'arrêter si, au contraire, par suite de la remise en route du moteur hypophysaire les gonado-stimulines favorisent le développement folliculaire et par suite la remontée du taux de folliculine. La privation d'œstrine étant supprimée, l'hémorragie cesse. Celle-ci peut d'ailleurs reprendre rapidement si le mécanisme recommence.

Cette théorie qui correspond tout à fait aux idées que nous avons développées au chapitre IV, p. 33, explique évidemment dans une certaine mesure que, suivant le jour où est fait le prélèvement, le taux de folliculine trouvé soit différent. Cela cadre aussi avec le fait que pour Siebke (1065) on trouve des substances œstrogènes pendant la phase initiale et intermédiaire.

C'est pour toutes ces raisons qu'il y aurait certainement intérêt à doser la folliculine non pas sur 24 heures mais comme le fait Frank sur le total du cycle menstruel.

Signalons qu'on trouve de la folliculine dans le liquide céphalo-rachidien, où sa concentration serait même plus élevée que dans le sang, dans les fèces, dans le lait, dans les sucs digestifs.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, d'auteurs signalant une modification quelconque de la folliculine dans ces humeurs au cours de l'hyperfolliculinie.

c) **Dosage de la progestérone.** — Il y a deux façons de doser la progestérone : la méthode biologique et la méthode chimique.

1° MÉTHODE BIOLOGIQUE. — Les quantités de progestérone présentes dans les tissus ou dans les humeurs étant en général trop faibles pour qu'on puisse les doser directement, on a essayé d'évaluer les quantités de progestérone dans le sang et les urines par l'étude d'animaux réactifs. Il fallait trouver un test. Plusieurs ont été proposés : la production de la dentelle utérine ; le maintien de la nidation chez l'animal castré ; l'acceptation du mâle par la femelle ovariectomisée ; la mesure de l'action trophique de l'hormone lutéinique sur le développement de l'œuf de lapine.

Ces méthodes sont extrêmement imprécises. Elles n'ont d'ailleurs plus d'intérêt, tout au moins d'un point de vue clinique, étant donné qu'on peut maintenant doser chimiquement la progestérone ou plutôt son élimination urinaire : le glycuronate de prégnandiol.

2° MÉTHODE CHIMIQUE. — En 1937, Venning et Browne (1152) découvraient en effet que la progestérone était éliminée dans les urines sous forme d'un corps biologiquement inactif : le glycuronate de prégnandiol.

Il devenait donc possible en dosant ce prégnandiol d'apprécier indirectement la sécrétion de progestérone du corps jaune.

Voici la technique proposée par ces auteurs.

On épuise l'urine par l'alcool butylique qui dissout le prégnandiol. On évapore et on reprend le résidu par l'eau alcaline. On épuise à nouveau par l'alcool butylique et on concentre à sec l'extrait alcoolique.

Le résidu est précipité par l'acétone. On reprend le précipité par l'alcool. On évapore l'alcool et on obtient le prégnandiol cristallisé que l'on pèse.

3° RÉSULTATS. — On trouve chez la femme normale un chiffre oscillant autour de 2 mgr. Le coefficient d'erreur étant de l'ordre de 1/2 mgr. (ce qui correspond à une erreur relative très faible), on peut donc aussi bien évaluer les hypofonctionnements lutéiniques (inférieurs à 1 mgr.) que les hyperfonctionnements (de 3 à 6 mgr.).

Il est fréquent qu'on trouve dans les hyperfolliculinies une diminution du taux du prégnandiol, ou même son absence totale (Béclère et Simonnet, 83). Cela est intéressant, car de la présence ou de l'absence de prégnandiol dans les urines dans la deuxième moitié du cycle on peut conclure à peu près sûrement à l'existence ou à l'absence d'un corps jaune, dès le moment où le résultat du dosage persiste plusieurs jours.

Or nous avons vu et nous verrons encore toute l'importance de cette notion dans l'hyperfolliculinie.

Malheureusement, nous n'avons pas encore de résultats suffisamment nombreux du dosage du prégnandiol dans l'hyperfolliculinie pour nous faire une idée exacte des chiffres trouvés ou même de l'absence de prégnandiol dans ce syndrome.

Il est toutefois très vraisemblable que ce chiffre est abaissé ou nul.

d) **Critique des dosages hormonaux.** — Siebke (1965), qui fut pourtant l'un des promoteurs des dosages hormonaux, disait en 1937 aux Journées médicales de Paris : « Nous sommes absolument persuadés que les précisions hormonales déterminées par nous dans les excréta ne peuvent pas donner une idée exacte de l'économie hormonale générale du corps ».

Les causes d'erreurs sont en effet très considérables. Nous allons les voir en reprenant chacun de ces dosages : folliculine, hormone gonadotrope et prégnandiol.

Folliculine. — Entre l'échantillon d'urine qui servira à doser la folliculine et l'interprétation qu'il faudra faire d'un résultat donné en U. I. ou autres, il se passe un nombre impressionnant de manipulations chimiques et biologiques toutes sujettes à des causes d'erreur et dont la somme fausse le chiffre terminal dans des proportions qu'il reste à préciser.

a) L'EXTRACTION. — α . Une première cause d'erreur tient au temps qui s'écoule entre le moment où l'urine est prélevée et le moment où l'extraction commence. Le facteur temps, en effet, est cause, par un mécanisme que nous ignorons, d'une augmentation apparente de la quantité de folliculine. C'est pour parer à cet inconvénient que Simonnet (1969) propose d'ajouter quelques gouttes de Lugol à l'urine à analyser.

β . La simple hydrolyse peut changer le taux des œstrogènes (Netter, 871), car certains auteurs, pour cette opération, utilisent de la poudre de zinc. Or ce corps augmente considérablement le pouvoir œstrogène de l'urine (de 3 à 5 fois).

De même le traitement par l'acide chlorhydrique.

γ . L'extraction elle-même risque d'être incomplète ou d'extraire d'autres corps que la folliculine.

C'est ainsi que Netter (871), dans un article très détaillé sur la critique des dosages hormonaux, fait remarquer le fait suivant : « On peut, par certaines méthodes chimiques, séparer les différents œstrogènes urinaires ; œstrone, œstriol et autres corps dits œstrogènes X ; or, la somme des extractions séparées est plus grande que la quantité donnée par l'extraction globale. Chaque pas de la méthode de séparation augmente la quantité apparente d'œstrogène. C'est ainsi que, si l'on prend des urines de femme enceinte, pour lesquelles la quantité de folliculine est très grande et, partant, l'erreur

relative minime, le premier extrait éthéré donne un chiffre, disons de 10.000 U. R. On lave par CO_3Na_2 , on trouve alors 20.000 U. R. Après toutes les opérations de séparation, sur lesquelles nous n'avons pas à nous étendre, on trouve 26.000 U. R. Il est probable que ce phénomène est le résultat de l'élimination progressive, au cours des différents temps de la méthode, des anti-œstrogènes ».

b) ERREURS DUES AU DOSAGE. — Nous laisserons de côté les dosages colorimétriques et spectro-photométriques qui sont si imprécis qu'ils ont été abandonnés.

Mais le dosage biologique est sujet à de nombreuses causes d'erreurs.

Il y a d'une part des différences considérables dans les résultats suivant l'animal réactif employé.

Les résultats obtenus avec le rat et la souris ne sont pas concordants (Simonnet, 1069).

Les auteurs sont loin d'être d'accord sur la correspondance des unités. C'est ainsi qu'une unité rat vaut 2 ou 4 U. S. pour Kochmann, 3 U. S. pour Lipschütz, 6 U. S. pour Loewe, 9 pour de Jongh, 10 pour Burn et Elphick.

Suivant le mode d'injection de l'extrait, les résultats sont différents.

C'est ainsi que la dose de 0,43 mgr. en solution aqueuse chez la souris donne 26 réponses positives sur 46 dosages si elle est administrée en quatre injections successives et aucune réponse positive si elle est administrée en une seule injection (Burn et Elphick, 154).

C'est en se basant sur cette suite de causes d'erreur que Netter (871) estime à 2.000 p. 100 l'erreur possible et à 400 ou 800 p. 100 celle d'une expérimentation opérant toujours de la même façon, avec les mêmes méthodes, dans les mêmes conditions matérielles, ce qui est en général le cas. Nous sommes donc loin des 50 p. 100 d'erreur relative de Béclère et Simonnet.

c) ERREURS D'INTERPRÉTATION. — Ce sont vraisemblablement les erreurs les plus importantes ; tant qu'il ne s'agit que d'erreurs de manipulation ou de réactif, il semble qu'un expérimentateur avisé puisse avec une grande pratique arriver à les réduire au minimum. Et puis, quand bien même l'erreur serait importante, cela laisse néanmoins de la valeur aux chiffres élevés. Admettons l'erreur de 400 p. 100. Le chiffre normal est de 200 U. I. Un résultat supérieur à 800 U. I. signifie donc quelque chose. Oui, mais à une condition, c'est que le chiffre obtenu corresponde à la quantité sécrétée par l'organisme ; or cela n'est pas certain.

1° Le *métabolisme* des substances œstrogènes est en effet totalement inconnu. D'une part, il y a de nombreuses sources de follicu-

line chez l'être humain. L'ovaire en est la principale, mais n'est-ce pas dans les urines d'étalon mâle qu'on trouve les plus grosses quantités de folliculine ? D'autre part, quel est le rapport entre la folliculine sécrétée dans l'organisme et la folliculine trouvée dans les urines ?

Déjà le rapport entre la folliculine sanguine et urinaire n'est pas constant. Dans certains cas pathologiques notamment, à un taux élevé de folliculine sanguine s'oppose un taux faible de folliculine urinaire (Frank, Goldberger et Salmon, 474).

C'est aussi ce qu'ont constaté Ferrier et Gérard (436) dans l'hyperfolliculinie.

Il semble qu'il y ait dans ces cas une sorte de rétention des substances œstrogènes. Pourtant, il peut s'agir d'une simple « overfunction » (Frank, 465), le métabolisme intermédiaire faisant disparaître ces substances œstrogènes en excès ; ou d'une anomalie de l'élimination hormonale, avec une sécrétion hormonale normale (Moricard, 835).

Autant de problèmes insolubles, car on ne sait rien du métabolisme de la folliculine, et l'on ne sait pas ce qui se passe entre l'ovaire et le rein. Le rein ne se comporte pas comme un émonctoire passif vis-à-vis de la folliculine. C'est ainsi qu'au 9^e mois de la grossesse, le taux de la folliculine sanguine représente 5 à 7 p. 100 de celui de la folliculine urinaire (Kemp et Pedersen-Bjergaard, 640) ; la folliculine se comporte comme une substance à seuil.

Que deviennent par exemple les 2.000 U. S. de folliculine injectée à une lapine et dont on ne peut pas même déceler 1 U. S. une heure après l'injection (Frank, 469) ? De même, Marker et Hartmann (778), après avoir injecté 1 mgr. d'œstrone par jour à un *Macacus Rhesus*, pendant 20 jours, ne retrouvent qu'une faible partie dans les urines. Dans un autre ordre d'idées, on peut ne pas trouver de folliculine dans le sang, alors que l'excrétion urinaire est augmentée. C'est ainsi que dans l'observation d'une malade atteinte de métrorragies, Moricard (834) a pu constater une folliculine sanguine inférieure à la normale, alors que la folliculinurie dépassait 1.000 U. S. par litre, ce qui lui permet de dire qu'une augmentation considérable de la folliculinurie n'apporte pas la preuve d'une hyperfonction ovarienne.

Frank (465) a noté un phénomène curieux en ce qui concerne la différence de teneur en substances œstrogènes du sang utérin et veineux. Sur 7 malades présentant des hémorragies de la puberté, on pratique un curettage biopsique qui décèle une hyperplasie glandulokystique, signature de l'hyperfolliculinie. Or, une analyse du sang utérin montre de grosses quantités de substances œstrogènes, alors qu'on n'en trouve pas du tout dans 40 cm³ de sang veineux, prélevé au niveau de la circulation générale.

Ces résultats sont confirmés par Siebke (1065) qui sur 16 hyperplasies glandulokystiques obtient dans 9 cas des dosages négatifs.

Il semble que ce soit une question de moment. Au début et pendant l'hémorragie, il y a des substances œstrogènes dans le sang. Il n'y en a plus à la phase terminale (Siebke, 1064).

Par contre, dans certains cas, tout concorde parfaitement. C'est ainsi qu'une femme de 65 ans, ménopausée depuis 7 ans, présentant une tumeur de la granulosa, a dans les cinq jours qui précèdent l'opération, une folliculinurie à 326 U. S. par litre et 619 U. S. de folliculine dans les fèces. Huit jours après l'intervention, elle n'a plus que 158 U. S. Deux mois après l'opération le résultat est complètement négatif dans les urines et dans les fèces (Schuschiana, 1039).

Il ressort de tous ces faits que la folliculine disparaît, au moins partiellement, dans l'organisme.

Simonnet (1069) envisage trois mécanismes possibles.

α) La folliculine peut être transformée en substance inactive ou faiblement active sur l'œstrus. Mais cela n'explique que des cas comme celui de Moricard où il y a une folliculinurie massive avec une folliculinémie minime.

β) La mise en réserve de l'organisme sous forme de folliculine ou sous forme d'une substance inactive, réactivable ou non par l'organisme.

γ) La destruction par le sang ou certains organes.

Fee, Marrian et Parkes (417) ont obtenu une disparition rapide et presque totale (95 p. 100) de la folliculine ajoutée au liquide de perfusion dans une préparation cœur, poumon, rein. C'est au poumon qu'ils attribuent le pouvoir destructeur le plus marqué.

Zondek (1206) a pu montrer *in vitro* qu'une purée de foie faisait disparaître 87 à 95 p. 100 de la folliculine mise à son contact en deux heures.

On voit donc que le chiffre obtenu à partir des urines ne correspond pas nécessairement aux substances œstrogènes sécrétées par l'organisme, que ce n'est pas parce que l'ovaire fabrique une quantité donnée de folliculine que cette quantité se retrouve dans les urines. Si encore il semblait y avoir un rapport fixe, c'est-à-dire s'il ne passait dans les urines qu'un certain déchet des substances œstrogènes originelles ; si l'organisme ne détruisait qu'un certain pourcentage de folliculine, il n'y aurait que demi-mal, mais on a vu, d'après les divers dosages publiés, qu'il ne semble pas y avoir de rapport ; que dans tel cas on ne décèlera pas de substances œstrogènes dans le sang mais qu'on en trouvera beaucoup dans les urines ; que dans tel autre c'est l'inverse qui se produira ; que dans certains enfin il y aura proportionnalité entre la folliculinurie et la folliculinémie.

Nous sommes donc là devant une impasse, et il paraît difficile dans ces conditions d'attacher de la valeur au dosage de la folliculine.

2° Il est une deuxième critique qu'on peut formuler quant à l'interprétation du résultat donné.

C'est que le pouvoir œstrogène mesuré n'est pas un pouvoir œstrogène pur. Il est le résultat d'une interaction substance œstrogène, substance anti-œstrogène. Supprime-t-on les anti-œstrogènes que les œstrogènes sont modifiés.

La présence de substances antagonistes de la folliculine dans l'organisme fait que celle-ci sera excrétée en plus ou moins grande quantité suivant la puissance des antagonistes.

C'est ainsi par exemple que tel effet obtenu avec une dose minime de folliculine n'est plus obtenu si l'on ajoute de la progestérone. Ceci est noté par Courrier (280) sur la kératinisation vaginale ; par Lipschütz (737) dans ses expérimentations sur le fibrome. Telle dose de folliculine provoquant un fibrome expérimental sur l'animal ne le provoque plus si l'on injecte en même temps de la progestérone. Il obtient d'ailleurs les mêmes résultats avec l'adjonction de testostérone et de désoxycorticostérone.

Smith et Smith (1089) de leur côté ont montré dès 1931 qu'il fallait l'action de la progestérone pour provoquer l'excrétion de la folliculine injectée à des lapines. Chez huit femmes ces mêmes auteurs (1090) ont fait les mêmes constatations. Pas d'excrétion de la folliculine sans action préalable du corps jaune.

3° Enfin une dernière question se pose. Les substances œstrogènes trouvées dans les urines sont-elles la traduction d'une production de substances œstrogènes par l'organisme ? Ne peuvent-elles pas représenter le produit de transformation d'une autre hormone ? La similitude des formules chimiques de toutes les hormones stéroïdes permet d'envisager cette hypothèse, d'autant qu'on peut passer de l'une à l'autre par des manipulations chimiques assez simples.

C'est ainsi que Frank (468), par exemple, trouve dans deux cas de cancer surrénalien chez la femme une excrétion de substances œstrogènes de 57.000 U. S. en 30 jours avec par contre une folliculinémie normale.

La folliculine trouvée est-elle sécrétée par la surrénale, par l'ovaire, ou n'est-elle qu'un produit de transformation ? Elle n'est sûrement pas sécrétée par l'ovaire puisque Burrows et ses coll. (157) rapportent un cas analogue chez l'homme. Produit de transformation ?

Des travaux récents sur l'augmentation de l'excrétion des œstrogènes après administration d'androgènes plaideraient en faveur de l'existence de ces transformations (Shorr et ses coll., 1063 ; Dorfman et Hamilton, 369). Inversement, on a pu constater chez certaines aménorrhéiques des taux relativement élevés d'androgènes (Hamblen et ses coll., 544).

Les hormones gonadotropes. — On peut reprendre pour les hormones gonadotropes tout ce qui a été dit pour la folliculine puisque

le dosage est le même : extraction chimique d'abord, dosage biologique ensuite, interprétation des résultats enfin.

La progestérone. — Nous avons vu que si la progestérone ne peut être dosée dans le sang, on peut, du moins, la doser sous forme de son élimination urinaire : le glucuronate de prégnandiol (Venning et Browne, 1152).

D'après ces auteurs, la cause d'erreur est faible puisque l'extraction porte sur 90 à 95 p. 100 du produit, compte tenu de la solubilité particulière du prégnandiol dans l'eau.

On risque évidemment de poser d'autres substances que le prégnandiol, mais ce risque est faible.

Aussi même en étant très pessimiste comme Netter (871), le risque d'erreur ne semble pas dépasser 25 à 40 p. 100.

Par contre, les critiques d'ordre général faites pour la folliculine subsistent.

D'une part, on n'est pas plus renseigné sur le métabolisme de la progestérone que sur celui de la folliculine. Dans ces conditions le prégnandiol dosé correspond-il à la progestérone élaborée par le corps jaune ? C'est ainsi que Marker et Hartmann (778) ne trouvent pas trace de prégnandiol dans les urines d'un singe gravide.

D'après Venning et Browne eux-mêmes (1152) la progestérone injectée par voie sous-cutanée ne se retrouve qu'en partie (12 à 40 p. 100) dans l'urine sous forme de prégnandiol.

Faut-il encore que ce rapport soit fixe.

D'autre part, comme pour la folliculine, se pose la question de savoir si le prégnandiol trouvé n'est pas le produit de la transformation d'une autre hormone. C'est ainsi que dans des syndromes génito-surrénaux on a noté des doses considérables de prégnandiol dans les urines. Mais là un double problème se pose. Le prégnandiol ainsi trouvé est-il la traduction d'une sécrétion extra-ovarienne de progestérone ou est-il au contraire la traduction d'une hormone distincte de la progestérone, et dont l'élimination urinaire serait la même que celle de la progestérone ?

C'est ainsi que dans une observation de Venning, Weil et Browne (1153) une femme de 29 ans, ayant un cancer de la cortico-surrénale, présente 12 mgr. de prégnandiol dans les urines. Or à l'intervention il n'y avait pas trace de corps jaune.

Il faut donc que la surrénale cancéreuse ait été capable d'élaborer ou de la progestérone, ou un corps voisin, strictement pathologique et qui s'éliminât dans les urines sous forme de prégnandiol. Rappelons à ce propos que dans le cancer de la surrénale, Frank (469) et Burrows (157) au contraire, notent l'existence d'une folliculinurie intense !).

De même Finkler (442) dans un cas de pseudo-hermaphroditisme

chez un sujet de 25 ans, trouve une élimination de 24 mgr. de prégnandiol pendant 10 jours de suite.

Encore plus intéressantes sont les deux observations de Bronstein (134). Il s'agit de deux cas de pseudo-hermaphroditisme chez des sujets de 10 ans et de 4 ans, présentant une élimination de prégnandiol oscillant entre 5 et 20 mgr. pendant 14 jours de suite pour le premier, et de 20 mgr. pour le second. On ne trouve par contre pas de substances œstrogènes. Entre les deux solutions proposées plus haut, l'auteur incline vers la deuxième, c'est-à-dire vers la production d'une hormone surrénalienne s'excrétant dans les urines sous forme de prégnandiol.

Quoi qu'il en soit, le fait à retenir c'est qu'en dehors de toute intervention ovarienne, on peut trouver du prégnandiol dans les urines.

Mais il ne semble pas que cela doive empêcher dans la pratique courante de faire un rapport de coïncidence habituelle entre l'élimination du prégnandiol et le fonctionnement de corps jaune.

e) **Conclusion.** — Quelle conclusion porter sur les dosages hormonaux ?

Que faut-il penser de leur valeur et dans quelle mesure peut-on se fier à eux pour tirer des déductions thérapeutiques ?

En France, si l'on excepte Sainton, Brouha, Béclère et Simonnet, c'est une méthode considérée comme très imprécise et aux résultats de laquelle on ne peut se fier. « On ne peut tirer de procédés entachés d'erreurs aussi considérables des arguments pathogéniques ou des conclusions thérapeutiques » (Varangot, 161).

En Amérique, il semble qu'on soit moins rigoureux et que dans l'ensemble on leur reconnaisse une certaine valeur (Allen, 16). Il est vrai d'ailleurs que Frank et Goldberger, qui sont notamment défenseurs des dosages, dosent non pas la folliculinurie de 24 heures, mais celle du cycle entier. Il est certain que dans ces conditions les résultats obtenus sont moins sujets à l'erreur.

D'autre part, il faut reconnaître que c'est tout de même grâce aux dosages hormonaux qu'on a une idée approximative mais réelle des variations de la folliculinurie et de la folliculinémie au cours du cycle menstruel.

Il y a des notes discordantes, certes, mais précisément parce qu'il s'agit d'un dosage délicat, nombre de résultats sont fantaisistes du fait de la mauvaise technique de l'opérateur ; cela ne doit pas rejailir pour cela sur la méthode elle-même.

Les détracteurs les plus consciencieux de cette méthode ne sont-ils pas les premiers à ajouter foi ou à prendre argument des variations du taux de la folliculine au cours du cycle, variations mises en évidence par les dosages hormonaux ?

Il est regrettable que les Américains qui ont de telles statistiques d'hyperplasie glandulo-kystique n'aient pas pratiqué en même temps

des dosages hormonaux. Cela aurait constitué une démonstration empirique certes, mais précieuse, de la valeur réelle des dosages.

Dernièrement d'Amour, Funk et Livermann (26) ont appuyé la théorie de l'existence de plusieurs ovulations au cours du cycle de la femme, en se basant sur des dosages d'hormones gonadotropes.

Cette théorie basée sur des faits expérimentaux et des observations au cours d'interventions chirurgicales, est singulièrement renforcée par ces auteurs.

Et c'est pourtant avec des dosages d'hormones gonadotropes qu'ils tirent leurs conclusions.

En bref, il faut rester très prudent quant à l'interprétation des chiffres obtenus par les dosages hormonaux, mais quand l'expérimentateur est rompu à ces méthodes de laboratoire, que les résultats dépassent *très largement* les chiffres normaux, et que cela correspond à un contexte clinique, on peut certainement leur accorder de la valeur.

II. — LA BIOPSIE CYTO-HORMONALE

L'évolution cyclique de la muqueuse utérine, ses différents aspects au cours du cycle, la dualité hormonale qui régit ces aspects, sont connus depuis les travaux de Bouin et Ancel (115) et d'Hitchmann et Adler (582) en 1908 et 1909. L'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre est connue depuis Schroeder (1029) en 1912. Mais les seuls moyens d'investigation étaient alors, ou l'étude sur l'animal, ou l'examen de l'utérus au cours d'interventions sanglantes.

On avait essayé de ramener des fragments de muqueuse à l'aide d'une simple curette. Mais ou la curette était suffisamment petite pour franchir le col utérin sans dilatation et il devenait assez acrobatique de ramener le fragment, mais elle nécessitait alors une dilatation préalable du col.

Un sérieux progrès fut donc réalisé pour la clinique le jour où l'on put, au cours d'un examen gynécologique, prélever, sans l'aide de la chirurgie, un fragment de muqueuse utérine, et se renseigner ainsi sur l'état et le fonctionnement du plus sensible des récepteurs de l'appareil génital. Moricard (835), Hoon (595) ont particulièrement contribué à développer cette méthode en France.

Instrumentation. — Ce sont Klinger et Burch (653) en 1932, qui les premiers aux États-Unis proposèrent une technique de biopsie de la muqueuse utérine par aspiration. C'est donc une méthode relativement nouvelle. Ils utilisaient une canule souple à laquelle ils faisaient franchir le col utérin par la simple pression manuelle sans dilatation préalable. La canule, une fois pénétrée dans l'utérus, était fixée sur une seringue qui servait à faire l'aspiration.

C'est toujours ce principe que l'on emploie. L'instrumentation seule s'est perfectionnée.

Novak (884) en 1935 propose de remplacer la canule souple de Klin-ger et Burch par une sonde rigide se vissant directement sur une seringue métallique.

Bela-Lorincz (89) fait l'aspiration à l'aide d'un aspirateur électrique.

Cotte (257) en France se sert d'une curette à bords tranchants. C'est un petit tube calibré qu'on monte sur une tige et qu'on pousse jusqu'au fond de l'utérus. Son extrémité conique permet une introduction facile, son bord proximal tranchant permet de râcler la muqueuse, le fragment prélevé restant à l'intérieur du tube. Cette

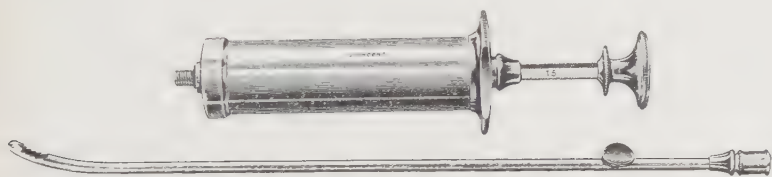


FIG. 16. — Seringue et canule de Novak pour biopsies cyto-hormonales.

méthode présente un léger inconvénient, c'est qu'elle oblige à une dilatation préalable du col, d'une part pour permettre l'introduction du tube, d'autre part pour la sortie du tube, le col devant être dilaté plus que ne le voudrait le simple diamètre de l'instrument, de façon à ce que son bord tranchant ne dilacère pas l'orifice cervical au retour. Ce léger inconvénient mis à part, cette instrumentation est excellente.

L'appareillage de Novak (fig. 16) consiste en une canule de 4 mm. de diamètre, longue de 25 cm. environ, recourbée à son extrémité distale de façon à épouser l'antéversion normale de l'utérus. Sur la face concave de la courbure utérine de l'instrument, une petite lumière dont les bords sont taillés en dents de scie. L'autre extrémité de cette canule, celle qui reste en dehors de l'utérus et du vagin, se visse sur une seringue métallique de 20 cm³. L'appareil étant monté, on introduit, sans dilatation préalable, la canule par l'orifice cervical ; celle-ci une fois dans l'utérus, on aspire avec la seringue et la simple aspiration suffit à détacher un fragment d'endomètre qu'on fait apparaître dans la lumière en repoussant le piston de la seringue. « Nous considérons, pour le moment, la canule à aspiration comme l'appareil de choix pour effectuer les biopsies fonctionnelles de l'endomètre » (Varangot, 1144). C'est aussi à cette instrumentation que s'arrête le choix de Moricard et Palmer puisqu'ils

l'utilisent pour pratiquer les biopsies cyto-hormonales de la clinique gynécologique de l'Hôpital Broca.

Récemment Meigs (802) a mis au point un appareil lui permettant de prélever un fragment de muqueuse utérine tout en mesurant l'index utérin d'après la technique préconisée par Meaker (801) dans la stérilité.

En France, à Paris tout au moins, c'est en général la canule de Novak qu'on utilise. C'est personnellement l'instrumentation dont nous nous sommes servis.

1° C'est une exploration facile. Le plus souvent, quand on a un peu l'habitude, on franchit le col sans même avoir besoin de l'amarrer. Toutefois, si l'on a quelques difficultés à franchir l'orifice utérin, on amarre la lèvre antérieure avec une pince de Pozzi. Cela donne un point d'appui suffisant en général. Si cela ne suffit pas, ce qui est rare, on peut toujours se livrer à une légère dilatation du col à l'aide de bougie de Douay, mais cette éventualité est rare.

Exceptionnellement enfin, il arrive qu'on ne puisse franchir le col.

Mais, répétons-le, dans l'immense majorité des cas, c'est une exploration simple, rapide et facile. Nous avons pu la pratiquer plus d'une fois chez des jeunes filles à l'aide du spéculum pour vierges, sans aucun inconvénient.

2° C'est une exploration qui, en général, n'est pas douloureuse. Cela a son intérêt, car de ce fait les malades s'y prêtent de bon gré et cela permet de faire plusieurs biopsies au cours du cycle et de répéter cet examen pour suivre l'évolution.

Toutefois, si parfois la biopsie cyto-hormonale est « moins douloureuse qu'une piqûre intraveineuse » (Netter, 871), quelquefois elle est désagréable. Rarement, elle est franchement douloureuse.

3° C'est une exploration enfin qui ne présente aucun danger en dehors de ses contre-indications. Nous n'avons jamais vu d'infection, ni d'hémorragies consécutives. Souvent elle déclenche prématurément les règles.

Quelquefois aussi la malade revient en disant que la seule biopsie l'a guérie de ses troubles. Que s'est-il passé ? Est-ce la suggestion pure et simple ? Nous croyons plutôt que la dilatation minime du col est capable de perturber le système vago-sympathique et par une sorte de réflexe cervico-ovarien ou cervico-hypophysaire de modifier un trouble hormonal préexistant.

4° Il résulte de ces considérations que dès que la clinique, ou l'interrogatoire, feront supposer une surcharge en substances œstrogènes on ne devra pas hésiter à explorer la muqueuse utérine.

A quel moment du cycle fera-t-on cette exploration ? — La période de choix est la période prémenstruelle, c'est-à-dire pour un cycle de 28 jours, vers le 24^e jour environ. A ce stade, en effet, la muqueuse est sous la double influence de la folliculine et de la pro-

gestérone. On pourra donc évaluer d'une part l'action de la folliculine qui agit depuis le début du cycle, par l'épaisseur de la muqueuse et la taille des glandes, modifications qui sont directement sous l'influence de cette hormone, et d'autre part l'équilibre (synergie de simultanéité) entre la folliculine et la progestérone qui doit remplir certaines conditions pour que l'on observe une muqueuse en dentelle. Pour certains, il y aurait intérêt à la faire le plus tard possible (la veille des règles), car parfois l'action du corps jaune (que celui-ci soit déficient ou qu'il y ait hyperfolliculinie) peut ne se manifester que tardivement (Masson et Blacke, 783).

On pourra pratiquer une deuxième biopsie vers le 14^e jour du cycle pour voir l'aspect de la muqueuse sous l'action de la folliculine seule.

Préparation histologique. — C'est une préparation qui est relativement rapide, vu la petitesse des fragments à examiner. On peut en effet amputer considérablement le temps habituellement nécessaire à une préparation histologique ordinaire.

TECHNIQUE. — La biopsie est recueillie dans le liquide de Bouin alcoolique. Varangot (1144) insiste à juste titre sur la nécessité de Bouin alcoolique et non de Bouin ordinaire. Le glycogène est en effet très facilement dissous en solution aqueuse. Une solution alcoolique au contraire le conserve intact (Mac Chellan, Phelps et Burch, 207). Quatre à cinq heures suffisent à la fixation de la pièce. Les étapes suivantes sont celles d'un examen courant.

Déshydratation, 5-6 heures.

Inclusion paraffine, 2 heures.

Séchage, 4 heures.

Coloration, 1/2 heure.

Le tout, comme on peut le voir, ne demande donc qu'à peine 24 heures.

Masson a même mis au point une technique ultra-rapide qui ne demande que 180 minutes entre le moment du prélèvement et le moment de la lecture de la coupe.

COLORATION. — Il faut faire plusieurs colorations.

1^o Une pour étudier l'architecture générale de la muqueuse. Une coloration à l'hématéine-éosine suffit. Moricard (843) pense qu'il est moins facile de faire le diagnostic d'épines conjonctives avec une telle coloration qu'avec le picro-ponceau de Curtis qui colore les éléments glandulaires en jaune et le conjonctif en rouge. Certes, les épines conjonctives se détachent mieux avec ce dernier colorant, mais il est très sensible et quelques secondes en plus ou en moins modifient d'une façon appréciable la coloration obtenue.

Quoi qu'il en soit, ce ne sont là que des appréciations individuelles.

2° Une coloration à la gomme iodée est indispensable pour déceler la présence de glycogène.

La formule que nous a conseillée M^{lle} Gauthier-Villars est la suivante :

Gomme arabique	50 gr. dans 100 cm ³ d'eau
Iode	1 gr.
Iodure de potassium	3 gr.

Grâce à cette coloration, le glycogène apparaît sous l'aspect de petits bâtonnets marron foncé sur fond clair. Suivant le stade du cycle on les trouvera au pôle basal ou apical des cellules glandulaires. A la fin du cycle il apparaît dans la lumière glandulaire. Il peut même disparaître complètement juste avant les règles. C'est, semble-t-il, le test le plus fidèle de l'existence du corps jaune. En cas d'insuffisance lutéinique, en effet, ou d'hyperfolliculinie on peut ne pas observer de transformation lutéinique avec épine conjonctive. Presque toujours, par contre, on observe la présence de glycogène. Son absence permet donc de présumer, avec un maximum de garantie, qu'il s'agit d'un cycle anovulatoire, ou tout au moins aprogestatif.

MUCI-CARMIN. — L'état sécrétoire des tubes glandulaires peut s'apprécier à l'aide de la coloration au muci-carmin. Les sécrétions glandulaires sont en effet muci-carminophiles et apparaissent au centre des tubes colorés en rose sur un fond marron foncé.

Pour ce qui touche directement l'hyperfolliculinie, cette indication ne présente pas grand intérêt.

Aussi en résumé une coloration à l'hématine-éosine et à la gomme iodée suffisent amplement au diagnostic histologique de l'hyperfolliculinie.

Contre-indications. — Avec Varangot (1144) nous reconnaitrons trois contre-indications à la biopsie cyto-hormonale.

a) *L'existence d'un état infectieux du col utérin*, métrite en particulier. Il est évident que l'asepsie de la canule de Novak ne servira plus à rien si on introduit des sécrétions purulentes par voie mécanique, à l'intérieur de la cavité utérine. Mais si l'on observe cette règle élémentaire de prudence, on n'observe jamais de complications infectieuses consécutives à l'examen biopsique.

b) *Le soupçon d'une grossesse.* — Il ne faut évidemment pas, devant une aménorrhée, même si l'on a des raisons de soupçonner son origine hyper-hormonale, pratiquer de biopsie avant d'avoir éliminé formellement le diagnostic de grossesse, par l'examen, l'anamnèse, et au besoin une réaction biologique de grossesse.

c) *Le soupçon de l'existence d'un cancer intra-utérin.* — La biopsie cyto-hormonale est alors un moyen d'investigation insuffisant puisqu'elle ne ramène qu'un fragment minime de muqueuse. On ne peut en effet, sur un aspect normal de muqueuse ramenée par ce procédé, éliminer la possibilité d'un cancer. Il faut un curettage biopsique de façon à pouvoir examiner la muqueuse en entier. Burch (149), toutefois, pense que les risques de dissémination sont moindres avec la biopsie cyto-hormonale qu'avec le curettage explorateur. Aussi commence-t-il par la biopsie. Si celle-ci donne un résultat négatif, il pratique alors un curettage explorateur. Si par contre la biopsie permet de diagnostiquer le cancer, cela est tout de même plus économique pour la malade.

Critiques. — a) Une première critique, et d'importance, réside en ce fait que la muqueuse n'est pas nécessairement au même stade

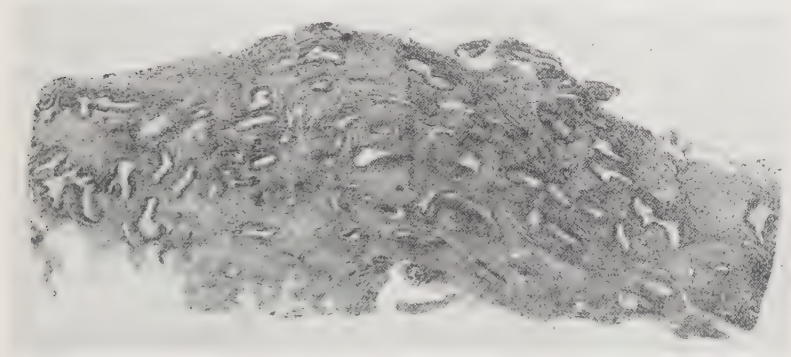


FIG. 17. — L'ensemble de la coupe montre un aspect folliculinique à peu près pur, qui risquerait de faire porter un faux diagnostic s'il n'existait à l'extrémité de la coupe une glande franchement festonnée avec des épines conjonctives, permettant d'affirmer une action progestinique.

d'évolution suivant le lieu du prélèvement (Ascheim). Markee (777) a pu le constater avec ses greffes endométriales dans l'œil du singe. C'est pour pallier à cet inconvénient qu'il faut, et cela est facile avec la canule de Novak et sa courbure utérine, toujours faire la biopsie au niveau du fond utérin et de la partie supérieure des faces (Varangot, 1144 ; Rock et Bartlett, 998). En effet, près du col il y a peu ou pas de réaction, alors qu'au fond de l'utérus la réaction est maximum (Kotz et Parker, 663).

Physiologiquement il faut savoir que le maximum de la réaction hormonale se fait sentir à la partie superficielle de la muqueuse et que

la profondeur subit toujours à un degré moins marqué les modifications cycliques que la superficie. Néanmoins, il arrive que des zones même superficielles aient des aspects différents (fig. 17). Dans ce cas, on s'efforcera de porter un diagnostic d'ensemble et surtout on pratiquera une nouvelle biopsie et si possible à des endroits différents de la muqueuse et s'il subsiste un doute, on s'abstiendra de conclure. Toutefois cette éventualité est très rare.

b) La deuxième critique réside dans ce fait qu'on sait actuellement qu'aucune hormone de l'organisme n'a d'action spécifique sur tel ou tel récepteur, ce qui amène à cette notion importante :

IL N'Y A PAS DE SPÉCIFICITÉ HORMONALE. — Nous avons déjà abordé cette question. Elle présente un intérêt tout particulier en ce qui concerne le récepteur utérin. Il ne suffit pas en effet de savoir si telle hormone est capable de produire telle modification utérine, mais de savoir si cette modification ne peut être produite par une autre hormone, en bref de savoir si elle est spécifique d'une action hormonale donnée.

Cela n'est pas le cas comme l'ont montré de nombreux expérimentateurs.

C'est ainsi que la testostérone est capable de provoquer une transformation progestative de l'endomètre (Browman, 142 ; Greenhill et Freed, 527 ; Klein, 649 ; Klein et Parkes, 651 ; Robson, 995 ; Smith et Engle, 1087) et de maintenir la grossesse (Scipiades, 1042). On peut de même obtenir une muqueuse dentelle avec de la désoxycorticostérone (Heuversyn et coll., 564 ; Hoffmann, 590 ; Hohlweg, 593 ; Miescher et coll., 812). Courrier (289) a même pu maintenir la grossesse avec cette hormone chez l'animal castré, ou provoquer l'avortement suivant la dose utilisée.

Ainsi, bien qu'à des doses différentes, l'hormone mâle et l'hormone cortico-surrénalienne sont capables de provoquer sur l'endomètre les mêmes réactions que la progestérone.

Par ailleurs les androgènes peuvent avoir dans certaines conditions une action œstrogène (Wolff et Ginglinger, 1193). C'est ainsi que chez la rate castrée la testostérone a une action stimulante supérieure à la folliculine sur le développement des organes sexuels atrophiés (Korenchevsky, Dennison et Elridge, 659).

Courrier et Bennet (284) ont montré que la désoxycorticostérone pouvait avoir une action androgène ; action qui serait d'ailleurs due pour Giroud et ses coll. (513) à des impuretés de la cortine. Cela amène à la notion d'hormones ambosexuelles. De fait, les progrès de la chimie ont permis de réaliser des produits « intermédiaires » qui jouissent à la fois d'une action masculinisante chez le mâle et féminisante chez la femelle. Ces substances ambosexuelles ont parfois des aptitudes bisexuelles, quantitativement. C'est le cas de l'androstané-

diol qui est androgène et œstrogène. C'est aussi le cas de la prégnénolone. Ce corps, de formule chimique très proche de la progestérone, possède non seulement un pouvoir progestinique (il assure, en effet, l'implantation et l'évolution des embryons comme l'hormone du corps jaune) mais un pouvoir androgène (Courrier et Jost, 286) et même un pouvoir œstrogène (Parkes).

La progestérone elle-même aurait d'après Lamar (689) une action virilisante, à fortes doses, sur la prostate et les vésicules séminales du rat castré.

On reste un peu étourdi devant tous ces faits. A peine vient-on de découvrir les hormones ovariennes et testiculaires, à peine vient-on, tant bien que mal, de classer les hormones génitales en hormones mâles et femelles, qu'on découvre que tout cela n'existe plus et que les termes d'hormones mâles et femelles ne veulent plus rien dire, puisqu'en fait rien, d'un point de vue hormonal, ne distingue l'homme de la femme ; la seule différence, a pu dire Dodds (355) entre l'hormone mâle et l'hormone femelle réside en ce fait « qu'un atome de carbone est pleinement hydrogéné dans l'hormone mâle ».

Toutes ces notions, pour décousues et incomplètes qu'elles soient, montrent tout de même suffisamment qu'il n'existe aucune spécificité hormonale (1).

Étant donnée cette absence de spécificité hormonale, il est évident que la biopsie de la muqueuse utérine n'a pas de valeur absolue, puisqu'en fait il n'y a pas d'aspect endométrial spécifique d'un trouble menstruel donné (Kotz et Parker, 663). Peut-on, en effet, devant un stade folliculino-lutéinique, conclure formellement à l'existence d'un corps jaune, puisque trois autres corps chimiques au moins peuvent donner le même aspect ? Peut-on, devant une hyperplasie de l'endomètre, conclure formellement à une surcharge en œstrogènes si d'autres substances peuvent provoquer cette hyperplasie ? Évidemment non, mais nous verrons en concluant que l'on peut, sous certaines réserves, allier la rigueur scientifique et la pratique courante.

c) Une troisième critique enfin peut être faite à la biopsie cyto-hormonale, c'est que dans certains cas il peut y avoir un trouble du récepteur utérin, c'est-à-dire que la muqueuse utérine peut être hyper ou hyporéceptive à une même quantité d'hormone. C'est ce qu'a montré Moricard en 1936 et il a donné à cet état bien spécial du récepteur utérin le nom de *métroses de réceptivité* (837).

« L'étude de la pathologie gynécologique permet de constater qu'il existe de nombreux cas où le tractus génital, en particulier la vulve et le vagin, sont normaux, où le développement mammaire est normal, où les caractères sexuels secondaires sont normaux, mais où il

(1) On les trouvera exposées dans tous leurs détails dans les deux ouvrages de Simonnet et Robey, l'un sur le corps jaune (1973), l'autre sur les androgènes (1974).

existe une hypoplasie utérine en quelque sort isolée. Si, dans l'ensemble, tous les récepteurs folliculiniques sont normaux, on peut conclure que la sécrétion de la folliculine est normale et que c'est le récepteur utérin qui est pathologique » (Moricard, 837).

Ainsi, là encore, pas de diagnostic certain devant un état hyperplasique de la muqueuse puisque plane le doute d'une métrose de réceptivité.

Toutefois, il faut faire remarquer que :

1° ces faits restent rares ;

2° dans la définition même que donne Moricard, l'utérus apparaît comme le seul récepteur perturbé alors que les autres sont normalement réceptifs. Par conséquent, et c'est d'ailleurs une règle générale en clinique, quand l'examen seul de la muqueuse ne cadre pas avec le contexte fonctionnel et physique, on doit n'en tenir aucun compte.

Nous terminerons ce chapitre comme nous avons terminé celui relatif aux dosages hormonaux, en nous demandant ce qu'il convient de retenir de la biopsie cyto-hormonale et quelles conclusions pratiques on peut en tirer. A en croire la majorité des auteurs, c'est une méthode sérieuse reposant sur des bases solides et donnant en clinique gynécologique des renseignements précieux. Nous concluons en donnant la parole à Moricard (846) : « On peut affirmer comme acquis que *l'état anatomique de la muqueuse utérine est l'expression directe d'une action causale chimique hormonale* qui, dans les conditions physiologiques habituelles, coïncide avec un état anatomique ovarien, mais il n'existe aucune relation de causalité entre l'état anatomique de l'ovaire (en particulier la ponte ovulaire) et l'état anatomique de la muqueuse utérine. *Ces phénomènes sont simplement reliés par des relations de coïncidences habituelles.* Malgré cette réserve énorme du point de vue pathologique, on peut habituellement présumer de l'état ovarien en se basant sur l'état du tractus génital. C'est une notion admise en physiologie ovarienne, aussi est-il assez justifié de la transposer à l'exploration cyto-hormonale ».

CHAPITRE IX

ÉTIOLOGIE

Nous avons distingué une hyperfolliculinie organique dans laquelle existe une lésion ovarienne, et une hyperfolliculinie fonctionnelle.

Nous nous occuperons surtout ici de l'hyperfolliculinie organique pour nous arrêter longuement sur l'hyperfolliculinie fonctionnelle quand nous parlerons de la pathogénie de l'hyperfolliculinie en général.

I. — HYPERFOLLICULINIE ORGANIQUE

Les causes en sont peu nombreuses mais bien individualisées.

1° Ovarite scléro-kystique — Nous avons vu la fréquence de cette lésion dans l'hyperfolliculinie (pp. 57 et suiv.) et nous avons développé les théories de Schroeder, Meyer et Babes sur la genèse du kyste folliculaire, et son mécanisme d'action sur la transformation de la muqueuse utérine.

On peut voir sur le tableau I (p. 58) le pourcentage d'ovarites scléro-kystiques rencontré dans l'hyperplasie glandulo-kystique par les différents auteurs.

Tous ceux-ci, sauf Payne, trouvent une ovarite scléro-kystique dans la plupart des hyperplasies glandulo-kystiques, au moins 60 p. 100 des cas pour ceux qui ont pu examiner les deux ovaires.

Novak et Martzloff (902), qui ne trouvent que 36 p. 100 d'ovarites scléro-kystiques avouent n'avoir pu examiner le plus souvent qu'un seul ovaire, ce qui fausse évidemment les résultats puisqu'on a autant de chances de trouver la lésion sur un ovaire que sur l'autre. D'ailleurs Novak (880) insiste sur la stimulation folliculaire persistante dans la genèse de l'hyperplasie, et à ce titre fait jouer un rôle important à l'ovarite scléro-kystique.

Quant aux résultats de Payne, ils sont en opposition absolue avec tous les autres : 2,6 p. 100 d'ovarites scléro-kystiques sur 495 hyperplasies glandulo-kystiques. Ces résultats appellent quelques remarques.

D'une part on peut se demander si l'examen histologique des ovai-

res porte bien sur les 495 cas, ce qui paraît assez invraisemblable ; et un examen sommaire au cours d'une intervention est notoirement insuffisant. D'autre part si le qualificatif d'hyperplasie glandulo-kystique n'a pas été donné à tort dans trop de cas et nous avons vu combien cette éventualité est fréquente.

Quoi qu'il en soit, dans la grande majorité des cas, l'ovarite scléro-kystique se présente comme une cause importante d'hyperfolliculinie.

Mais celle-ci ne s'accompagne pas nécessairement pour cela d'hyperplasie glandulo-kystique comme le montre l'observation suivante qui met en évidence chez la même malade une ovarite scléro-kystique, un syndrome clinique d'hyperfolliculinie et une muqueuse au stade folliculinique intermédiaire.

Obs. VII. — M^{me} R..., 39 ans, est suivie dans le service depuis des années pour des crises d'hypoglycémie paroxystiques. L'absorption du sucre fait disparaître immédiatement les troubles provoqués par ces crises.

Cette malade présente en outre des troubles fonctionnels pré-menstruels particulièrement nets. Ceux-ci remontent en 1933. A cette époque elle est opérée par le D^r J. Berger pour salpingite. On trouve à l'intervention une salpingo-ovarite droite, avec ovaire scléro-kystique. On enlève l'ovaire et la trompe droite. L'ovaire gauche, bien que légèrement scléro-kystique, est laissé pour permettre une grossesse ultérieure.

Les troubles pré-menstruels qui n'existaient pas auparavant débutent à ce moment.

Premières règles à 14 ans. 5/28. La croissance continue. Pas de troubles des règles jusqu'en 1933.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Gonflement abdominal. Poussée mammaire douloureuse. Irritabilité importante. Migraines. Syndrome du 14^e jour avec répétition des signes fonctionnels et hémorragie légère durant une journée, mais ne survenant pas au cours de tous les cycles menstruels. Règles 5/28. Dysménorrhée. Pollakiurie.

Obstétrique. — Pas de grossesse. Pas de fausse-couche. Pas de mesures prophylactiques.

Endocrinologie. — Thyroïde : A été très constipée mais ne l'est plus. Très frileuse. Asthénie matinale. Troubles des phanères : pertes de cheveux. Casse ses ongles. Tempérament passif.

Laxité ligamentaire. Troubles digestifs de ptose importants avec en plus sensation de brûlure épigastrique (non rythmé par les repas). *Examen.* Petites lèvres pigmentées. Col normal. Utérus assez gros. pH : 6. Seins petits. Pas de tubercules de Montgomery. A₃P₃G₃.

Biopsie cyto-hormonale. — 27^e j./28. *Aspect folliculinique intermédiaire.* Pas de glycogène.

Traitement. Octobre 1943. — Quatre piqûres de progestérone (10 mgr.) dans la deuxième moitié du cycle, pendant 3 mois.

En février 1944. — Les règles sont tout à fait normales. Les signes fonctionnels ont complètement disparu. Il n'y a plus de syndrome du 14^e jour. Amélioration de la dysménorrhée. Les caillots persistent de même que la pollakiurie.

En mai 1944, légère reprise des troubles. On reprend le traitement. De même en décembre 1944, on recommence la progestérone.

Il n'y a pas eu d'amélioration des crises d'hypoglycémie.

Conclusion. — Malade présentant des crises d'hypoglycémie paroxystiques et un syndrome d'hyperfolliculinie avec hémorragies intermenstruelles. La muqueuse utérine ne subit pas de transformation progestinique en période pré-menstruelle.

Le traitement reste sans action sur l'hypoglycémie mais fait disparaître les signes fonctionnels y compris le syndrome du 14^e jour et les troubles digestifs.

Dans un autre cas d'ovaire scléro-kystique nous avons même rencontré une muqueuse faiblement lutéinisée, comme on peut le voir dans l'observation suivante :

Obs. XX. — M^{me} C..., âgée de 34 ans, vient consulter en octobre 1944 pour embonpoint et troubles fonctionnels pré-menstruels. Le début des troubles remonte à 3 ans environ à la suite d'une intervention chirurgicale. Soupçonnant à cette époque une grossesse extra-utérine on fait une laparotomie et si l'on ne trouve pas de grossesse on trouve par contre deux ovaires scléro-kystiques. On enlève un seul ovaire. Il n'est pas pratiqué d'examen histologique.

Antécédents. — Rougeole, varicelle. Appendicectomie en 1935. Angines tous les mois avant la puberté. Premières règles à 11 ans. Caractères sexuels secondaires postérieurs. La croissance continue. Règles 4-5/28, abondantes. Pas de caillots. Depuis l'intervention les règles ne durent plus que 2 jours tous les 28 jours. Peu abondantes. Caillots. Pas de dysménorrhée.

Syndrome hyperfolliculinique. — Date d'il y a 3 ans. Les troubles débutent le 14^e jour du cycle. Ils consistent en gonflement abdominal, poussée mammaire surtout à partir du 18^e jour, les signes neurotoniques (neurasthénie, crises de larmes) sont particulièrement intenses les 4 jours précédant les règles. Il y a une perte glaireuse le 14^e jour durant plusieurs jours.

Ces troubles sont extrêmement marqués au point que la malade prétend « ne vivre » que les 14 premiers jours du cycle.

Il n'a jamais été noté d'hémorragies intermenstruelles. Pollakiurie nocturne (1 à 2 fois) depuis 3 ans. Depuis un an la malade est aphone et présente une légère angine tous les mois avant ses règles.

Obstétrique. — Deux grossesses euphoriques. Accouchement pénible la première fois (dure 36 heures). Deuxième accouchement (forceps). Pas d'allaitement. Bien que désirant d'autres enfants, n'a pu en avoir depuis 3 ans.

Endocrinologie. — Thyroïde : Pas de constipation, asthénie matinale, frilosité, active (beaucoup moins depuis l'ablation de l'ovaire). Pas de troubles au niveau des cheveux. Les ongles se cassent. M. B. : + 13 p. 100.

Hypophyse : puberté à 11 ans. Taille 1,50 m. (d'une famille où l'on n'est pas petit). Pas de laxité ligamentaire.

La malade a engraisé de 8 kgr. en un an. Elle en pèse 60 (soit 8 de trop pour sa taille).

Examen au 23^e jour. Petites lèvres noires, très grosses, avec des languettes A₂P₂GL₂.

L'utérus est normal. On sent l'ovaire gauche, gros, très douloureux.

Graisse au niveau des fesses, des cuisses et des aisselles.

Biopsie cyto-hormonale. — 24^e j./28. Très faible transformation lutéinique. Deux épines conjonctives sur toute la coupe. Glycogène : traces.

Épreuve de l'eau 600-750; 1.200-1.400.

Traitement. — Déjà traitée par la progestérone (30 mgr. par mois) la malade a eu une amélioration considérable de ses troubles pré-menstruels mais aucun effet sur l'embonpoint.

Mise en octobre 1944 au lutogyl (40 mgr. pendant 3 mois), à l'extrait thyroïdien (30 mgr. par jour), au régime sec et au repos, on a constaté à nouveau la disparition des signes fonctionnels et en plus un amaigrissement de 6 kg. qui se maintient en février 1945.

Conclusions. — Hyperfolliculinie qui se manifeste après l'ablation d'un O. S. K. L'ovaire restant étant lui-même S. K. Traitée une première fois par la progestérone, il y a une disparition des signes fonctionnels mais pas d'effets sur l'embonpoint. En adjoignant extrait thyroïdien et régime sec on obtient un amaigrissement de 6 kg.

On a constaté que ces ovarites scléro-kystiques étaient plus fréquentes à la ville qu'à la campagne, de même que seuls les animaux en cage font de l'ovarite scléro-kystique (Guignier, 536). D'après Doléris (364) il y aurait un facteur étiologique à peu près constant dans l'ovarite scléro-kystique : c'est un tempérament neuro-arthritique, ces malades ayant une tendance particulière aux migraines, névralgies, troubles dyspeptiques, etc.

2° Les tumeurs du parenchyme folliculo-sécrétoire : tumeurs de la *granulosa* et de la *thèque interne*. — Ces tumeurs s'accompagnent presque toujours d'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre (Tietze, 1124; Lellbach, 714; Meyer, 809; Babes, 51, 52).

Varangot (1142), dans sa thèse, a remarquablement montré leur rôle dans la genèse de l'hyperplasie de la muqueuse utérine. Le syndrome d'hyperfolliculinie est pratiquement constant. Chez la fillette ces néoplasmes sont la seule cause de puberté précoce. Chez l'adulte ces tumeurs s'accompagnent toujours d'hyperplasie de l'endomètre. Lorsqu'on a cherché cette lésion sur les coupes, on l'a trouvée et les observations dans lesquelles elle manquait sont très probablement des erreurs d'interprétation histologique. Cette notion prend toute sa valeur lorsque l'aspect morphologique de la tumeur causale est difficile à classer, on peut alors poser un véritable diagnostic de l'origine de la tumeur par la constatation de son activité fonctionnelle. L'ablation isolée de la tumeur fait disparaître les signes d'hyperfolliculinie. Le néoplasme était donc bien la source de l'hormone en excès dans la circulation. Ces considérations s'appliquent aussi aux tumeurs de la *thèque interne* avec ce correctif que ces tumeurs sont très rares, encore mal connues, et que le syndrome y est probablement moins constamment rencontré que dans les tumeurs de la *granulosa* (Varangot, 1142).

Ainsi ces tumeurs, pour peu fréquentes qu'elles soient (Varangot n'en avait relevé que 134 cas dans la littérature en 1937) sont toujours une cause d'hyperplasie glandulo-kystique. Et chez la femme âgée notamment, ménopausée depuis longtemps, une hyperplasie glandulo-kystique s'accompagnant d'hémorragies utérines doit faire penser à une tumeur de la granulosa (Novak, Gray, Laman, 900).

3° **Les infections salpingo-ovariennes.** — Nous avons parlé des anciennes théories infectieuses de Doléris et Richelot (364) tombées dans l'oubli pendant longtemps, elles méritent d'être considérées à nouveau à la lumière de certains travaux.

C'est ainsi que Witherspoon aux États-Unis trouve 100 p. 100 de lésions infectieuses tubo-ovariennes (le plus souvent il s'agit de salpingite) dans les hyperplasies glandulo-kystiques des fibromes. Des résultats analogues sont constatés par Miller (816) et Alsobrook (24). De même Blair (100) pense qu'il existe un rapport entre la salpingite, le fibrome et l'hyperplasie glandulo-kystique (tableau IV).

TABLEAU IV. — *Hyperplasie et infection tubo-ovarienne.*

	<i>Hyperplasie glandulo- kystique</i>	<i>Infections tubo-ovariennes</i>	
	<i>Nombre de cas</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>o/o</i>
Miller	150	140	93
Alsobrook.	100	99	99
Witherspoon.	83	80	98
Witherspoon.	124	124	100

Béclère (74, 75), en France, pense aussi que des lésions infectieuses des annexes peuvent être à la base des perturbations hormonales génératrices d'hyperfolliculinie.

De même Leclerc (711) pour qui « l'hyperplasie serait une sclérose épithéliale ayant à sa base un processus inflammatoire extrêmement lent, dont la syphilis serait le type sans être la seule source ». Cette inflammation évoluant pendant des années, pourrait être soit locale, soit lointaine, l'agent pathogène ayant alors agi par l'intermédiaire des glandes endocrines.

Aucune base anatomique ni expérimentale ne vient évidemment à l'appui de cette conception ; pourtant la coexistence de ces lésions, hyperplasie glandulo-kystique d'une part et infection annexielle d'au-

tre part, est troublante et laisse à penser que d'une façon ou d'une autre, l'infection y est pour quelque chose. Cause déclanchante ? Cause perturbatrice dans la sécrétion hormonale ?

Il est difficile de le savoir. La question reste entière et demande à être éclaircie.

4° Certaines interventions chirurgicales et notamment la castration partielle sont susceptibles de provoquer une hyperfolliculinie (Burch, Williams Wolfe et Cunningham, 341) de même que la radiothérapie.

4° **Syphilis** — Desaux (341), se basant sur 20 observations d'hyperfolliculinie, constate dans 7 cas des stigmates d'hérédosyphilis et pense que « la syphilis joue un rôle important dans l'étiologie de l'hyperfolliculinie de la femme jeune ».

5° Enfin on a invoqué certaines carences alimentaires, et notamment une déficience en vitamine B, le foie en effet ne serait plus capable d'inactiver les substances œstrogènes s'il y a déficience en vitamine B et de ce fait il se produirait une surcharge en substances œstrogènes (M., G. et L. Biskind, 99).

II. — L'HYPERFOLLICULINIE « FONCTIONNELLE » SANS LÉSION ANATOMIQUE DÉCELABLE

A côté de cette hyperfolliculinie organique existe une hyperfolliculinie fonctionnelle dans laquelle on est fort peu renseigné sur l'état de l'ovaire. Il est possible que comme dans l'hyperfolliculinie organique, l'ovaire kystique ou micropolykystique, l'infection annexielle, y soient pour quelque chose (nous en avons vu un exemple page 121) mais il est difficile de le savoir avec précision car il est rare, à moins d'une occasion fortuite, que l'on ait l'occasion de se rendre compte de l'état de l'ovaire.

Il s'agit en fait d'un syndrome fonctionnel, d'une dysharmonie hypophyso-ovarienne, et les causes de cette dysharmonie sont nombreuses et variées.

Nous avons vu en effet la multiplication des facteurs pouvant intervenir sur le fonctionnement de l'ovaire. Chacun de ces facteurs est à notre avis capable d'entraîner une perturbation de la sécrétion folliculinique dans le sens hyper ou de la sécrétion progestinique dans le sens hypo et dans les deux cas d'entraîner un syndrome d'hyperfolliculinie.

Nous étudierons ce mécanisme de plus près quand nous traiterons la pathogénie car cela sort du cadre de l'étiologie proprement dite.

II

SECTION CLINIQUE

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

L'HYPERFOLLICULINIE, SYNDROME DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE

Le terme hyperfolliculinie que nous avons employé jusqu'ici mérite d'être précisé car ce n'est en fait qu'une appellation commode mais incomplète.

Nous avons vu à plusieurs reprises les conséquences endocriniennes qu'entraînait une surcharge en substances œstrogènes. Avant d'aborder la partie proprement clinique de ce travail, nous voudrions placer l'hyperfolliculinie dans son cadre exact, car pas plus qu'en biologie expérimentale, l'hyperfolliculinie ne peut être considérée isolément en clinique.

« Der Vorderlappen dirigiert das ovarium » disait Zondek (1206) en 1935 et il ajoutait « nicht umgekehrt ». Or s'il est indiscutable que l'anté-hypophyse règle le fonctionnement ovarien, la deuxième proposition semble indéfendable actuellement, et Zondek lui-même ne dirait certainement plus maintenant que l'ovaire n'a pas d'action sur l'hypophyse. Ses récentes expérimentations sur les effets des fortes doses de folliculine sur l'hypophyse le prouvent abondamment (1211).

Aux journées médicales de Paris en 1937, Ascheim (40) traduisait bien l'opinion unanime des expérimentateurs en disant « *qu'avec une dose élevée d'hormone œstrale, le lobe antérieur de l'hypophyse perd complètement son pouvoir gonadotrope* ».

Il y a donc interaction hypophyso-ovarienne et existence d'un couple hypophyso-ovarien. Nous avons déjà suffisamment insisté sur cette notion (ch. IV, p. 33).

Ce couple hypophyso-ovarien met deux forces en présence ; ces deux forces s'opposent. Le bon fonctionnement hypophyso-ovarien résulte d'un équilibre entre ces deux forces, ou tout au moins d'un certain rapport (l'une ou l'autre glande pouvant avoir une prédominance physiologique). Par contre, la moindre perturbation peut

entraîner une rupture dans l'équilibre des forces, et par là même un trouble dans le fonctionnement du couple hypophyso-ovarien.

Dès 1929, Brouha (135) parlait d'un système hypophyso-génital. De même, R. Collin (236) écrit dans son livre sur les hormones : « Le lobe antérieur de l'hypophyse tient sous sa dépendance le fonctionnement des gonades qui en retour, peuvent, par l'intermédiaire de leurs propres hormones, modifier la structure et la valeur fonctionnelle de la pré-hypophyse. Les processus physiologiques qui dépendent de ce système ne s'effectuent normalement que si un équilibre rigoureux existe entre les fonctions endocrines des deux corps constituants ».

Il nous semble qu'on ne peut plus clairement résumer la question.

Mais si l'on admet cet équilibre physiologique, il devient illogique d'envisager un trouble ovarien, en l'espèce l'hyperfolliculinie, sans retentissement hypophysaire ; car il est difficile de faire de la pathologie en négligeant la physiologie.

C'est à Ferrier que revient ce mérite d'avoir montré le premier que les manifestations cliniques de l'hyperfolliculinie dépassaient largement le cadre ovarien, et de les placer dans leur véritable cadre.

En effet, dans un article publié en 1939, intitulé « L'hyperfolliculinie ou syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne », Ferrier (434) montrait que l'hyperfolliculinie n'est pas concevable à l'état pur : « La folliculine en excès, disait-il, exerce sur l'anté-hypophyse une action inhibitrice et entrave la formation du corps jaune. De ces deux propriétés de la folliculine il découle que si l'hyperfolliculinie existe, elle doit se compliquer immédiatement d'un état d'insuffisance hypophysaire ou d'un état d'insuffisance lutéinique.

« L'état d'hypopituitarisme est caractérisé soit par la diminution, soit par la suspension des fonctions gonadotropes de l'hypophyse. Or il est certain que l'ovaire sans impulsion hypophysaire ne mûrit pas ses follicules ; ainsi se trouverait réalisé secondairement un état d'hypofolliculinie. L'insuffisance lutéinique de son côté est une cause de stérilité ; or il est patent que si l'on rencontre des femmes stériles parmi les hyperfolliculiniques, on en trouve, et peut-être en plus grand nombre, des fécondables.

« De ces considérations, il résulte que, théoriquement, le syndrome d'hyperfolliculinie à l'état pur n'est pas concevable. »

Et, ajoutait-il, c'est parce qu'il ne peut y avoir d'hyperfolliculinie sans retentissement hypophysaire, que celle-ci est, par sa nature même, un syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. Déjà, en 1936, Imbert, Cornil et Haimovici donnent le nom de « métrose », à tous les processus réactionnels de l'utérus d'origine corrélative. Ces processus sont dus à une perturbation des corrélations entre les glandes endocrines et le système neuro-végétatif d'une part, l'utérus d'autre part. De ce fait, rattachent-ils les métroses hyperplasiques à une perturbation neuro-endocrinienne.

Récemment (1945) Albeaux-Fernet (9) reprenant et appuyant cette conception écrivait : « Ce syndrome clinique de dysharmonie hypophyso-ovarienne tel que Ferrier l'a décrit et tel que nous en avons vu de nombreux exemples, soit dans son service, soit à notre consultation, nous paraît avoir droit de cité au même titre que le syndrome d'hyperthyroïdisme ».

Ainsi il y a un trouble apparemment primitif : la surcharge en substances œstrogènes. Ce trouble reste l'élément majeur. Mais il entraîne inéluctablement une rupture ou mieux une dysharmonie du couple hypophyso-ovarien. Et les modifications fonctionnelles hypophysaires qui s'ensuivent entraînent des modifications des glandes que commande l'hypophyse. Celles-ci seront plus ou moins nettes suivant les cas, suivant même le moment du cycle, mais existent. C'est en ce sens que le terme de dysharmonie hypophyso-ovarienne correspond beaucoup mieux à la réalité des faits que le terme hyperfolliculinie.

Toutefois l'*hyperfolliculinie* ne constitue qu'un aspect du syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne qui lui, est plus vaste, puisque toute perturbation ovarienne ou hypophysaire entraîne une dysharmonie hypophyso-ovarienne. Aussi conservons-nous le plus souvent le terme d'*hyperfolliculinie* qui de son côté a acquis droit de cité, tout en sous-entendant que l'*hyperfolliculinie* est un syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne.

Nous allons voir maintenant en abordant la clinique que celle-ci démontre d'une façon qui nous paraît concluante la justesse de ces vues théoriques.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

L'interrogatoire des malades dans l'hyperfolliculinie nous paraît avoir une importance considérable. En effet, si souvent les signes hyperfolliculiniques sont assez nets, pour que la malade les signale spontanément, plus souvent encore elle ne saura pas les analyser et viendra consulter pour des « troubles de la circulation » ou des troubles accessoires. Elle sera souvent la première étonnée devant des questions précises, de n'avoir pas fait attention ou de ne pas avoir pensé de mentionner ce qu'on lui demande (et cela en dehors de toute suggestion). Le simple fait de constater que, pendant un jour ou deux, vers le milieu du cycle, existent du ballonnement et une poussée mammaire, ne constitue-t-il pas déjà une analyse de soi assez poussée ?

Ainsi, si l'on veut être sûr de ne rien laisser échapper, sera-t-il prudent de procéder à un interrogatoire systématique relatif au fonctionnement de toutes les glandes endocrines.

Parmi tous les travaux américains et allemands qui ont si fortement contribué à individualiser l'hyperfolliculinie, il n'est nulle part fait mention d'une symptomatologie clinique, en dehors des hémorragies utérines.

Pratiquement l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre résume toute l'histoire de la surcharge en substances œstrogènes. « L'hyperplasie de l'endomètre représente le test le plus fidèle, le plus constant, *et nous osons le dire, le seul* qui puisse être actuellement employé en clinique », dit Varangot (1150).

Moricard (834), par contre, est moins catégorique, et si, pour cet auteur, l'hyperplasie reste le signe essentiel, « il n'est qu'un des signes de la surcharge folliculinique ».

Nous avons cherché si dans ces cas d'hyperfolliculinie avec hyperplasie endométriale il n'était pas fait mention d'une symptomatologie fonctionnelle quelconque. Nous n'avons rien trouvé. Nous n'en sommes pas moins persuadés que tous les troubles cliniques que nous avons mis en évidence chez nos malades existent *a fortiori* dans l'hyperfolliculinie s'accompagnant d'hyperplasie endométriale. Mais nous entrons évidemment là dans le domaine de l'hypothèse. Moc-

quot (820), Moricard (834) ne font pas plus allusion à une symptomatologie fonctionnelle. La seule manifestation sur laquelle insistent ces auteurs est la dysménorrhée « qui résume toute la symptomatologie de l'hyperplasie endométriale » (*Thèse de Cauchoix, 196*).

Pourtant depuis quelques années on a commencé à insister en France sur certains troubles périodiques rattachables à l'hyperfolliculinie. Notre Maître le Professeur de Gennes (500, 504), Béchère et Simonnet (84, 83), Ferrier (434), G. Dreyfus (376, 377) ont particulièrement contribué à isoler ce syndrome clinique. Rivoire (990), à côté de l'hyperfolliculinie avec hyperplasie glandulo-kystique, distingue une hyperfolliculinie clinique sans hyperplasie.

Les bases sur lesquelles repose ce syndrome sont évidemment fragiles. En effet, les observations publiées ne mentionnent en général pas l'état de la muqueuse utérine, ou s'appuient sur des dosages hormonaux dont nous avons vu la fragilité diagnostique.

C'est pourquoi nous avons essayé en parlant de la clinique, c'est-à-dire de cas que nous considérons comme des hyperfolliculinies cliniques, d'étudier systématiquement l'endomètre utérin ; et nous sommes arrivés à la conclusion que si l'on ne rencontrait pas d'hyperplasie endométriale chez ces malades on constatait par contre une muqueuse utérine qui, le plus souvent, ne subissait pas de transformation lutéinique (cf. chap. VI, p. 73).

Cela ne prouve pas l'étiologie hyperfolliculinique de ces manifestations cliniques, d'un point de vue strictement scientifique, puisque si l'on s'en tient aux données expérimentales, la surcharge en œstrogènes aboutit à l'hyperplasie de la muqueuse utérine.

Mais un certain nombre d'arguments rendent, néanmoins, très vraisemblable cette étiologie.

Nous en avons déjà vu quelques-uns d'ordre histologique et expérimental. Nous en verrons d'autres au cours de ce travail. Signalons dès à présent un argument de valeur ; il est thérapeutique. D'une part il est fréquent de constater, à la suite de traitements intempestifs à la folliculine, l'apparition de toute une série de troubles fonctionnels qui correspondent précisément à ceux que l'on rencontre chez nos malades. D'autre part, un traitement antifolliculinique par l'hormone mâle ou la progestérone fait rapidement disparaître ces troubles, ce qui constitue, en quelque sorte, la contre-expérience.

Age. — L'hyperfolliculinie avec hyperplasie endométriale se rencontre le plus fréquemment après 40 ans. Nous avons rassemblé les statistiques de différents auteurs portant au total sur 2.602 cas. Les résultats sont à peu près concordants. Cette affection peu fréquente avant 30 ans devient très fréquente après 40 ans, 76 p. 100 des cas pour Schroeder, 49 p. 100 pour Fluhmann, 63 p. 100 pour Payne, 65 p. 100 pour Goecke, 69 p. 100 pour Westmann (cf. tableau V). Cette période de la vie de la femme correspond à l'époque d'élection

des fibromes d'une part, de la ménopause avec son stade d'hyperproduction de substances œstrogènes d'autre part.

TABLEAU V. — Hyperplasie et âge.

	Hyperplasie glandulo- kystique	Age			
		Moins de 40 ans		Plus de 40 ans	
		Nombre de cas	o/o	Nombre de cas	o/o
Schroeder	842	217	24	625	76
Fluhmann	75	38	51	37	49
Payne	487	177	37	310	63
Gœcke	146	48	35	98	65
Westmann	181	57	31	124	69

L'âge moyen de nos malades est de 32 ans, ce qui est sensiblement inférieur à celui trouvé par ces auteurs.

Puberté. — L'âge de la puberté est, en général, avancé (Béclère et Simonnet, 83). On constate même de véritables pubertés précoces chez des fillettes présentant des tumeurs de la granulosa (Varangot, 1152 ; Novak et Brawner, 897). L'âge moyen de la puberté chez nos malades était sensiblement normal : 13 ans.

C'est en effet entre 13 et 14 ans que se produit la première menstruation normale à Paris (Vignes, 1155). Mais dans certains cas les règles peuvent donner une idée fausse de la puberté. Ferrier (434), en effet, a bien illustré le cas de fillettes présentant tous les caractères d'une puberté accomplie : caractères sexuels secondaires, morphologie et psychologie de femme, troubles périodiques du molimen cataménial, mais ne présentant pas d'hémorragies menstruelles. Et cet auteur qualifie ces cas « d'aménorrhée pré-pubertaire ».

On aura donc toujours intérêt à faire préciser la date d'apparition des caractères sexuels secondaires (C. S. S.) et des modifications connexes propres à la puberté, en même temps que la date des premières règles. Nous avons fréquemment observé chez nos malades une précession importante des C. S. S. sur l'apparition des règles.

Enfin les modifications de la taille à la puberté fourniront d'utiles renseignements sur le fonctionnement hypophysaire. Plusieurs éventualités peuvent se produire. Dans certains cas, la puberté correspond à un arrêt complet de la croissance, dans d'autres, à un ralentisse-

ment très net de celle-ci ; dans certains cas enfin, la croissance semble n'être nullement influencée.

Ces faits permettent de tirer certaines conclusions sur l'équilibre hypophyso-ovarien. Dans la première éventualité l'ovaire apparaît comme ayant une prédominance nette sur l'hypophyse puisqu'il est capable de bloquer complètement l'activité somatotrope de l'hypophyse.

Dans la dernière, au contraire, l'hypophyse semble avoir la prédominance puisque malgré la mise en marche du moteur ovarien elle continue à commander comme par le passé.

Tous ces détails ont leur importance et contribuent fortement à l'établissement d'un bilan endocrinien qui permet souvent d'éclairer d'une façon lumineuse certains faits qui, *a priori*, pourraient paraître obscurs. Mais encore une fois, de tels renseignements doivent être demandés d'une façon systématique à la malade, car si on attend qu'elle en parle spontanément on risque fort de laisser dans l'ombre des indices fort intéressants.

CHAPITRE III

LES TROUBLES DES RÈGLES

Rien n'est plus variable que les modifications des règles dans l'hyperfolliculinie. Dans l'hyperfolliculinie avec hyperplasie endométriale les hémorragies utérines, sous forme de ménorragies, sont extrêmement fréquentes. Nous leur ferons une place spéciale. Elles sont, par contre, rares dans l'hyperfolliculinie sans hyperplasie. Mais l'on peut voir aussi des règles normales, ou diminuées en intensité, en durée et en abondance. Il peut même y avoir aménorrhée. Les aménorrhées hyperhormonales sont bien connues depuis les travaux de Zondek (1213).

Cet auteur a même prouvé le bien-fondé de ce qualificatif d'hyperhormonal en montrant que les aménorrhées s'accompagnaient parfois d'hyperplasie de la muqueuse avec persistance de follicules ovariens (1205).

Depuis, toute une série de travaux sont venus confirmer cette notion d'aménorrhée hyperhormonale qui s'avère beaucoup plus fréquente qu'on ne le croyait (Béclère, 79 ; Béclère et Simonnet, 85 ; Cotte, 261 ; Courtois, 293 ; Malgouyat, 768 ; Noël, 878 ; Sersiron, 1057).

Par contre, les études sur les aménorrhées de guerre faites ces dernières années ont montré que l'hyperfolliculinie est rarement en cause dans ce type si spécial d'aménorrhées (Béclère et Simonnet, 86 ; Capel, 187 ; Cotte, 260 ; Laroche, Bompard et Trémolières, 701 ; Morel, 832 ; Palmer et Marcille, 931).

Dans les cas d'aménorrhée hyperhormonale, il est fréquent de constater, malgré l'absence des règles, l'existence d'un syndrome hyperfolliculinique. Ces phénomènes surviennent tous les mois pendant plusieurs jours, annonciateurs, en quelque sorte de règles qui ne viennent pas.

Gaté et Rousset (493) rapportent le cas d'une femme en aménorrhée depuis plusieurs années qui voyait tous les mois s'installer pendant 5-6 jours un œdème très marqué de la face.

Voici les divers troubles menstruels observés chez 22 de nos malades :

Règles normales	4 fois.
Hypoménorrhée	8 »
Hyperménorrhée	8 »
Aménorrhées	2 »

Dans les trois premières variétés il était fréquent d'observer des périodes d'aménorrhée intermittente de 2 à 6 mois après quoi les règles reprenaient leur rythme antérieur.

On voit donc d'après ce tableau qu'il est impossible de classer ces troubles dans une rubrique spéciale, et qu'en fait tout peut se voir.

Un fait qui mérite d'être noté et sur lequel ont déjà insisté de nombreux auteurs, est la présence de *caillots* dans le sang menstruel. Nous l'avons constaté chez 68 p. 100 de nos malades.

Les hémorragies dans l'hyperplasie endométriale. — Les hémorragies constituent le symptôme majeur de l'hyperplasie glandulo-kystique. Elles résument toute la clinique de cette affection.

Si l'on consulte les différentes publications américaines et allemandes à ce sujet, on relève en effet qu'elles existent dans 89 p. 100 des cas pour Novak et Martzloff (902), 83 p. 100 pour Fluhmann (448), 85 p. 100 pour Payne (949), 99 p. 100 pour Goecke (517), « dans presque tous les cas » pour Adler (6), pour Kransfeld et Kirsch (665). Varangot, dans sa thèse (1142) les rencontre dans 87 p. 100 des cas. L'unanimité est donc absolue (cf. tableaux VI et VII).

TABLEAU VI. — *Hyperplasie et hémorragies.*

	<i>Hyperplasie glandulo- kystique</i>	<i>Méno-métrorragies</i>	
		<i>Nombre de cas</i>	<i>o/o</i>
Novak et Martzloff . .	66	59	89
Varangot	134	117	87
Fluhmann	75	62	83
Payne	487	415	85

Ces hémorragies se présentent sous l'aspect de ménorragies ou de métrorragies. Il semblait, d'après le tableau 6, qu'elles affectent plus souvent la forme de métrorragies.

Il est intéressant de constater qu'elles sont souvent séparées par des périodes d'aménorrhée, ainsi que le fait remarquer Goecke (517). Cet auteur, dont la statistique porte sur 146 cas, trouve en effet que dans 130 cas l'hémorragie débute de quelques jours à *plusieurs mois* après la date attendue des règles.

Chomé (218) distingue trois types d'hémorragies :

— *L'hyperménorrhée intermittente*, qui se traduit par des ménorragies typiques, durant 10-15 jours.

— *L'hyperménorrhée persistante.* C'est le tableau précédent mais survenant à tous les cycles. Il s'ensuit dans ces cas un état d'anémie qui peut devenir inquiétant.

— *L'aménorrhée suivie de métrorragie.* C'est le premier tableau mais les ménorragies, au lieu d'être séparées par des règles normales, sont espacées du fait des périodes d'aménorrhée intermédiaire.

TABLEAU VII. — Hémorragies et hyperplasie.

	Hémor- ragies Nombre de cas	Hyperplasie glandulo-kystique	
		Nombre de cas	o/o
Schikele et Keller	111	13	10
Mack	200	200	100
		« mild hyperplasia »	
Breipohl	130	15	12
Leclerc	85	30	35
Lefevre	49	33	67
Butaud	?		44
Keller	?		50
Fluhmann et Morse.	507	62	12
Payne	676	236	35
Burch	28	28	100
Westmann	619	181	29
		« hyperplasie » (cf. texte)	

Ces hémorragies peuvent durer assez longtemps (plus de deux semaines dans 80 p. 100 des cas par Goecke, 517).

Elles sont d'intensité variable, allant de l'hémorragie minime à l'hémorragie menaçante nécessitant l'hémostase d'urgence, voire l'hystérectomie. Elles s'accompagnent en général de nombreux et importants caillots.

Ainsi dans la grande majorité des cas c'est l'hémorragie fonctionnelle qui fera découvrir l'hyperplasie endométriale.

Mais il ne faudrait pas renverser la proposition et penser que les hémorragies utérines fonctionnelles s'accompagnent nécessairement d'hyperplasie glandulo-kystique. « Les hémorragies peuvent en effet se voir avec tous les types d'endomètre » (Mocquot, 819).

Les hémorragies utérines constituent donc une différence fondamentale entre l'hyperfolliculinie avec hyperplasie muqueuse et l'hyperfolliculinie fonctionnelle sans hyperplasie muqueuse telle que nous la décrivons. Dans le premier cas, en effet, elles réalisent le

trouble fonctionnel par excellence. Dans le deuxième cas, elles sont exceptionnelles (nous n'en avons trouvé que chez une seule de nos malades, mais celle-ci présentait un fibrome). Certains prétendront, en se basant sur ces faits, que nos observations ne rentrent pas dans le cadre de l'hyperfolliculinie. Nous nous expliquerons sur ce sujet lorsque nous aborderons la pathogénie (p. 209).

Enfin signalons que l'hyperfolliculinie serait, d'après certains auteurs, responsable parfois d'hémorragies non génitales, comme dans le cas rapporté par Dérot et Maschas (339). Il s'agissait d'une hyperfolliculinie de 45 ans, présentant un syndrome pré-menstruel et un syndrome du 14^e jour et chez qui survint une hématométrie en place des règles. Le cycle suivant, les règles vinrent normalement.

Les causes de l'hémorragie. — Nous rappellerons brièvement le rôle de la chute du taux des substances œstrogènes.

On a fait jouer, surtout ces dernières années, un rôle primordial à la chute pré-menstruelle du taux de folliculine dans le mécanisme de la menstruation (Fluhmann, 450 ; Kauffmann, 633 ; R. et F. Moricard, 845 ; Zondek, 1212).

C'est la théorie de la menstruation par privation hormonale. Zondek (1210) a même précisé que des injections de folliculine étaient capables d'inhiber l'hémorragie menstruelle, et il semble bien que le mécanisme du déclenchement des hémorragies fonctionnelles apparaissant au cours de l'hyperplasie de l'endomètre, ne soit pas essentiellement différent de celui qui détermine la menstruation normale » (Varangot, 1150).

Si l'on s'en tient à cette théorie, il est certain que l'on peut expliquer en partie les hémorragies fonctionnelles de l'hyperfolliculinie. Faudrait-il encore que la hauteur de la chute des œstrogènes fût proportionnelle à l'intensité de l'hémorragie, ce qui n'est pas prouvé.

Mais de toutes façons d'autres facteurs interviennent dans le mécanisme de la menstruation :

1° Le corps jaune d'une part. Certains auteurs ont montré que l'ablation du corps jaune pouvait entraîner le déclenchement des règles (Morgan et Davidson, 833 ; Moequot, Moricard et Mazingarbe, 824) et qu'au contraire l'injection de progestérone empêcherait la menstruation de se produire (Smith et Engle, 1087).

Ce phénomène n'intervient certainement pas dans les hémorragies hyperfolliculiniques puisque dans la majorité des cas il n'y a pas de corps jaune dans l'hyperplasie glandulo-kystique.

2° L'hypophyse d'autre part. Hartmann, Firor et Geiling (551) ont montré qu'on n'obtenait pas de menstruation expérimentale chez le singe ovariectomisé si celui-ci était en même temps hypophysectomisé. Ce qui amène nécessairement à la notion d'une hormone mens-truogène anté-hypophysaire (Sainton, Brouha et Simonnet, 1011).

Récemment, on s'est demandé si l'arrêt de production de progesté-

rone et de folliculine ne déclenchait pas, dans une autre glande, probablement les surrénales, la production d'une substance hémorragipare (Zondek, 1212). Quoi qu'il en soit, les *hémorragies dans l'hyperplasie endométriale* ne tiennent pas à l'hyperplasie elle-même, puisque tous les endomètres hyperplasiques ne saignent pas.

Pourtant il y a des différences anatomiques entre la muqueuse utérine qui saigne au moment de la menstruation chez une femme normale, et l'hémorragie utérine dans l'hyperplasie. Dans la menstruation normale la nécrose affecte la muqueuse à peu près en entier et la chute de la couche nécrosée se fait en 24 à 48 heures. La basale reste alors à nu et les vaisseaux béants, saignent. Mais cette hémorragie est rarement sévère et s'arrête rapidement.

Dans l'hyperplasie, il n'y a qu'une petite partie de muqueuse nécrosée, mais cette nécrose s'étend petit à petit si bien qu'il peut se passer plusieurs mois avant que se fasse la desquamation (Burch, Phelps et Wolfe, 150). En fait, la disparition ne se fait jamais jusqu'à la basale.

Or en cas de curettage, où l'on met la basale à nu, l'hémorragie cesse. Il semble donc que la desquamation imparfaite de la muqueuse constitue un facteur important de l'hémorragie.

Cela est-il dû à la différence anatomique entre la muqueuse normale et hyperplasiée ou à un facteur commun commandant la desquamation, il est difficile de le dire.

Graves (523) pense que cela tient à l'absence ou à la déficience du corps jaune.

D'autres font intervenir le rôle du traumatisme. C'est ainsi notamment que dans les fibromes on a pensé que le contact d'un fibrome sous-muqueux (on sait que ce sont ceux qui saignent le plus) avec la muqueuse, constituait le point de départ du processus hémorragique (Seitz, 1052). Breipohl (130) envisage la possibilité d'un autre mécanisme. Il est possible, d'après cet auteur, que ce soit la rupture du follicule, qui, en arrêtant le turgor de la muqueuse utérine, provoque l'hémorragie, « la muqueuse s'effondrant comme un château de cartes ».

On a fait intervenir également une insuffisance de la musculature utérine (Theilhaber, 1116) le rôle de l'insuffisance thyroïdienne (1050).

Shaw (1061) a même invoqué l'existence d'une *toxine* élaborée par l'ovaire.

Sans revenir sur le rôle de la chute folliculinique dans l'hémorragie, il est certain que la façon dont se fait cette chute joue certainement un rôle important.

On peut penser que si cette chute se fait lentement et que si pendant un certain temps la folliculinémie est à cheval entre la quantité nécessaire pour maintenir l'existence de l'endomètre et celle qui déclenche le processus nécrotique de la muqueuse, ce dernier peut ne se produire qu'en certains points précis puis en de nouveaux, à

mesure que le taux de folliculine baisse. On arrive ainsi à la situation trouvée dans l'hyperplasie (Burch et Burch, 1948).

Les résultats des dosages de folliculine trouvés par Siebke (1965) dans le sang de malades présentant une hyperplasie de la muqueuse utérine sont en faveur de cette façon de voir.

Cet auteur a montré en effet que, s'il y avait de la folliculine dans le sang de ces malades, au début et pendant l'hémorragie il n'y en avait plus à la fin.

Empiriquement en tous cas, il est certain que le meilleur moyen d'arrêter une hémorragie fonctionnelle est d'administrer de fortes doses de folliculine ; le taux de folliculine dans le sang remontant, l'hémorragie cesse. C'est un procédé qui consiste en somme à appliquer à rebours la théorie de la menstruation par privation de folliculine.

Smith et Rock (1988) ont pu constater chez des malades en hémorragie l'existence d'une substance douée d'un pouvoir gonado-stimulant dans les urines (sur 18 ménorragies ils l'ont trouvée dans 14 cas) et son absence au contraire chez des malades ne saignant pas ; ces auteurs pensent que cette substance gonadotrope joue un rôle dans la genèse de l'hémorragie.

Enfin Novak et Hurd (1961) pensent qu'il faut incriminer un facteur hémorragique inconnu mais qui serait sous la dépendance d'une harmonie entre l'hypophyse et l'ovaire ; une rupture de cette harmonie entraînant la mise en action du facteur hémorragique.

Ainsi, hormis les hémorragies, les troubles des règles sont extrêmement variables, et peuvent difficilement être classés. Cela tient, selon nous, aux différentes façons suivant lesquelles se produit la chute du taux de folliculine.

Dans certains cas, que l'hyperfolliculinie soit absolue ou relative (nous nous sommes déjà expliqué sur ces termes), le taux de folliculine tombera au-dessous du seuil minimum pour provoquer l'hémorragie, les règles seront alors normales.

Dans d'autres cas le taux de folliculine ne s'abaissera que peu, et n'atteindra pas ce seuil minima.

La privation hormonale sera insuffisante pour déclencher l'hémorragie et il y aura aménorrhée (aménorrhées hyperhormonales de Zondek). Il s'agit en fait dans ce cas d'une hyperfolliculinie presque permanente. En somme, tout se passe comme si une dénivellation minima était nécessaire pour que se produise l'hémorragie, quelle que soit la valeur absolue du taux des substances œstrogènes dans l'organisme ; il y a hémorragie si cette chute relative se produit. Il n'y a pas hémorragie si cette chute ne se produit pas. On conçoit facilement les cas intermédiaires entre l'aménorrhée et les règles normales. Quant aux ménorragies, nous avons vu que leur origine était un peu différente.

CHAPITRE IV

SIGNES HYPERFOLLICULINIQUES PROPREMENT DITS

A. — LES TROUBLES FONCTIONNELS

PRÉ-MENSTRUELS

Un certain nombre de troubles pré-menstruels ont été retrouvés chez toutes nos malades sans exception. Ce sont le gonflement, la poussée mammaire, et les troubles du système neuro-végétatif.

Il faut rattacher à ces manifestations pré-menstruelles, les troubles survenant au moment de l'ovulation et individualisés sous le nom de syndrome du 14^e jour. Nous les avons aussi rencontrés chez la presque totalité de nos malades.

Ces troubles constituent pour nous la symptomatologie fonctionnelle proprement dite de l'hyperfolliculinie.

Diverses manifestations génitales et extra-génitales ont été en outre rattachées à l'hyperfolliculinie. Nous verrons ce qu'il faut en penser.

Physiologiquement on a décrit, sous le nom de molimen cataménial, tout un ensemble de petits troubles que ressent la femme dans les quelques jours qui précèdent la menstruation.

Ces troubles sont du même ordre que ceux que nous venons de citer. Seule l'intensité les différencie. Alors que chez la femme normale ces troubles sont insignifiants, souvent même absents, chez les hyperfolliculiniques ils sont extrêmement marqués ; ils le sont tellement que la plupart du temps c'est pour eux que vient consulter la malade. On peut d'ailleurs se demander si les troubles du molimen cataménial catalogués « physiologiques » ne sont pas en fait pathologiques. Évidemment nous sommes là aux confins du normal et du pathologique, mais si l'on veut bien admettre qu'un grand nombre de femmes ne ressentent pas ces troubles du molimen, tout en étant parfaitement réglées, c'est-à-dire ne voient leur montée follicu-

linique physiologique pré-menstruelle, se manifester par aucun symptôme, il devient logique d'admettre que celles chez qui cette poussée se manifeste, sont déjà dans le domaine extra-physiologique. Et à côté de l'hyperfolliculinie avec hyperplasie endométriale et de l'hyperfolliculinie sans hyperplasie mais avec absence de transformation lutéinique, nous sommes persuadés qu'il existe une hyperfolliculinie limite, insuffisante pour se faire sentir au niveau de l'endomètre, mais suffisante pour provoquer quelques troubles fonctionnels, troubles qui constituent précisément les troubles du molimen cataménial. Quoi qu'il en soit, il est certain que le molimen cataménial constitue la manifestation d'une surcharge momentanée de l'organisme en substances œstrogènes. D'ailleurs, comme le disait dernièrement Patel (947), « les accidents du molimen sont électivement pubertaires et pré-ménopausiques », deux périodes de la vie génitale de la femme où l'hyperfolliculinie se fait particulièrement sentir.

Que l'on considère cette surcharge comme physiologique ou qu'on la considère comme pathologique, cela ne change rien au fait.

I. — LA CONGESTION MAMMAIRE PRÉ-MENSTRUELLE

Dans toutes nos observations nous avons noté une congestion mammaire pré-menstruelle. Celle-ci, suivant les cas, survenait de 3 à 10 jours avant l'arrivée des règles et disparaissait la veille ou le premier jour des règles. Dans certains cas elle commençait avec le syndrome du 14^e jour et durait jusqu'à la fin du cycle.

Mais quelle que soit la date de son apparition, cette poussée mammaire présente un certain nombre de caractères bien mis en évidence par Ferrier (434) :

- a) *augmentation du volume des seins ;*
- b) *sensations subjectives de pesanteur et de tension douloureuse ;*
- c) *accentuation progressive de ces phénomènes jusqu'à la menstruation ; ceux-ci disparaissant lorsqu'apparaît l'hémorragie menstruelle.*

a) **Augmentation de volume.** — Nous avons pu nous rendre compte chez nos malades, indépendamment de leur impression personnelle, au cours d'examen répétés à différentes périodes du cycle, de l'augmentation indiscutable de la glande mammaire à cette période. Toujours bilatérale, cette augmentation de volume est en général modérée. Elle s'accompagne d'une augmentation de la chaleur locale et parfois même d'une légère rougeur diffuse. Exceptionnellement ces phénomènes peuvent atteindre une intensité telle que le diagnostic de lymphangite peut être envisagé (Ferrier, 434). Dans

certain cas, les seins doublent de volume, entraînant l'apparition d'un réseau veineux collatéral.

Bien que nous ayons constaté cette augmentation de volume chez toutes nos patientes « dans certains cas qui ne sont pas exceptionnels la malade n'accuse pas d'augmentation du volume des seins dans la période pré-menstruelle ». Cette affirmation n'est pas suffisante pour considérer que la congestion mammaire ne se produit pas, surtout lorsqu'il existe d'autres signes d'hyperactivité ovarienne. En effet, dans de nombreux cas de ce genre, nous avons trouvé que la malade présentait ou de très gros seins, ou des seins anormalement flasques, et cette considération ramène la question à une affaire de contenant ou de contenu. On conçoit fort bien que le contenu puisse augmenter de façon sensible sans modifier la forme du contenant, parce qu'il faudrait pour cela qu'il arrive à remplir au moins toute la place libre. « C'est dans un cas de cet ordre que nous avons entendu une malade nous répondre : Je ne sens pas mes seins gonfler, mais pendant mes règles je les sens dégonfler » (Ferrier, 434).

b) Sensations subjectives. — La sensation de pesanteur est en rapport direct avec la congestion mammaire, mais la sensation de tension douloureuse ne l'est pas. Elle est en rapport avec le volume de la glande.

Telle malade avec de gros seins ne présentera pas de tension douloureuse malgré un gonflement important car la sensation de douleur est due à un contenant distendu par le contenu. Telle autre malade, au contraire, avec de petits seins malgré un gonflement peu important, présentera une tension douloureuse pour la raison inverse.

La façon avec laquelle se laisse distendre la peau jouera un rôle important dans l'intensité de la douleur.

Dans certains cas cette poussée mammaire est intense au point que les mouvements les plus simples deviennent douloureux, comme la marche, le tricot. Certaines femmes n'arrivent qu'avec peine, pendant cette période, à se laver les mains, à se peigner.

L'intensité de cette congestion va en croissant depuis le moment où elle a commencé pour atteindre son maximum la veille ou le premier jour des règles. Puis en l'espace de quelques heures coïncidant avec l'apparition de l'hémorragie menstruelle, les phénomènes congestifs s'amendent et disparaissent complètement. Dans certains cas pourtant, les signes ne disparaissent pas totalement mais sont seulement atténués.

C'est ce que l'on constate en général chez les aménorrhéiques ou les femmes dont l'hémorragie menstruelle est minime.

Souvent enfin ces signes ne sont accusés qu'un mois sur deux. Nous verrons plus loin l'interprétation que l'on peut donner à ces variations.

L'origine hyperfolliculinique de la congestion mammaire pré-menstruelle n'est pas admise par tous les auteurs.

Certains auteurs comme Moricard (834), Donnet (367) et Varangot (1143) ne lui accordent aucune valeur, mais ne donnent par contre aucune interprétation à ce symptôme manifestement pathologique.

Pour Cotte et Pallot (266) « les mamelles douloureuses sont l'exagération d'un processus physiologique sous la dépendance de l'hyperactivité du corps jaune ».

Or nous avons vu que si presque toutes nos malades présentaient cette poussée mammaire, la majorité d'entre elles présentait une muqueuse utérine sans transformation lutéinique ; l'hyperlutéinie nous paraît donc impossible à invoquer dans l'étiologie de ce symptôme. Toutefois il est très possible que l'association folliculine-progestérone augmente le gonflement mammaire.

D'autre part, bien que ce rôle soit encore assez obscur, l'hypophyse en joue certainement un. Intervient-elle comme relais ou comme *primum movens* ? Il n'est pas facile de le préciser.

D'autres ont pensé que la poussée mammaire était la manifestation d'une insuffisance mammaire, et qu'elle traduisait une réaction de défense active contre l'hyperfolliculinie (Pagès, 922). De fait, la poussée mammaire se rencontre avec plus d'intensité chez les femmes à petits seins mais nous avons vu que cela tenait surtout à des raisons mécaniques. D'autre part, il n'est pas rare de voir des femmes avec une glande mammaire volumineuse présenter une congestion mammaire pré-menstruelle.

Il n'en est pas moins certain que dans une certaine mesure la sécrétion interne de la glande mammaire s'oppose à la fonction folliculinique de l'ovaire ainsi qu'en témoigne l'action bienfaisante de l'extrait mammaire dans certaines hyperfolliculinies (obs. XIII et XIV, pp. 294 et 295).

D'autres, enfin, pensent que la congestion mammaire pré-menstruelle traduit bien une surcharge en substances œstrogènes (Ferrier, 434 ; Lobel, 744 ; Albeaux-Fernet, 9 ; de Gennes, 500 ; G. Dreyfus, 376 ; Collado Madera, 233 ; Bécélère, Simonnet et Kudelski, 87).

Et les arguments venant à l'appui de cette conception nous semblent emporter la conviction.

1° Dans trois cas seulement nous avons observé une transformation lutéinique franche de la muqueuse utérine, et c'est précisément dans ces cas-là que la poussée mammaire était la moins marquée.

2° Les dosages hormonaux donnent eux aussi des résultats intéressants. En étudiant les causes hormonales de la tension pré-menstruelle, Frank (467) constate que les cas où cette tension est la plus marquée sont précisément ceux où l'élimination urinaire œstrogène est faible et où par contre la folliculine sanguine monte à des taux observés seulement pendant la grossesse. Ce qui traduit en somme une rétention d'œstrogènes par l'organisme.

3° D'un point de vue thérapeutique il est très fréquent de remarquer que de fortes doses de folliculine entraînent une poussée mammaire.

Cela est particulièrement typique chez des fillettes impubères et même les garçons qui reçoivent des doses parfois très faibles de benzoate d'œstradiol.

4° Enfin d'un point de vue clinique, l'apparition de la poussée mammaire au moment où la folliculine commence à être décelable dans le sang, son intensité progressive correspondant à l'augmentation du taux de la folliculine sanguine, sa cessation avec la chute de ce taux nous paraissent difficilement imputables à des coïncidences.

D'un point de vue anatomique d'ailleurs on peut faire dans certains cas la preuve de l'hyperfolliculinie. C'est ainsi que Vignes (1155) cite cette observation de Leriche, se rapportant à une femme de 37 ans atteinte d'hypertrophie très douloureuse des seins depuis la puberté et en même temps de ménorragies, et chez laquelle une laparotomie permet d'enlever deux grands kystes tubo-ovariens au niveau desquels le tissu ovarien avait microscopiquement disparu. Dès le lendemain, les seins diminuèrent et les douleurs disparurent.

Il n'est pas fait mention de la muqueuse utérine mais il nous semble très vraisemblable d'après le contexte (ménorragie, ovaire kystique) qu'il s'agissait d'un cas d'hyperfolliculinie avec hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Nous avons déjà dit que bien qu'il n'en fut pas fait mention, nous étions persuadés que les malades atteintes d'hyperplasie muqueuse présentaient cette poussée mammaire. Cette observation de Leriche appuie cette façon de voir.

Turpault, dans la thèse de Collado Madera (233) distingue plusieurs variétés de congestion mammaire pré-menstruelle.

1° Congestion mammaire pré-menstruelle débutant au 14^e jour et durant jusqu'aux règles. Elle serait due pour cet auteur à une hyperactivité totale de l'ovaire : folliculine et progestérone.

2° Variétés uniquement intermenstruelles.

3° Variétés débutant 2-3 jours avant les règles. Les deux dernières variétés seraient strictement hyperfolliculiniques.

4° Variétés débutant de 3 à 8 jours avant qui seraient dues à un excès de fonctionnement de corps jaune ou à une insuffisance folliculinique.

Nous pensons que ces distinctions sont assez arbitraires et que ces variétés sont surtout fonction du degré d'hyperfolliculinie comme nous allons le voir. Quant à l'existence de poussées mammaires qui se rattacheraient à un hyperfonctionnement du corps jaune, nous n'en avons jamais rencontré.

Ces quelques données nous permettent d'expliquer certaines anomalies de temps, de durée et d'intensité de la poussée mammaire.

Celle-ci est due à une surcharge en œstrogènes ; ce qui ne veut pas dire qu'il suffise qu'il y ait surproduction d'œstrogènes. Nous retom-

bons dans ce que nous avons souvent dit, à savoir l'hyperfolliculinie est absolue ou relative. Dans certains cas il y aura surproduction d'œstrogènes mais élimination urinaire correspondante, sans rétention sanguine, et bien qu'il y ait hyperfolliculinie à proprement parler il n'y aura pas de poussée mammaire. Dans d'autres cas, bien que la production folliculinique ne soit pas exagérée, si l'élimination se fait mal, il y aura rétention d'œstrogènes et poussée mammaire. Le cas limite sera représenté par une hypoproduction de progestérone. L'hyperfolliculinie dans ce cas sera purement relative.

Plusieurs auteurs ont déjà insisté sur cette relativité de l'hyperfolliculinie. « L'hyperfolliculinie génératrice d'hyperplasie peut être absolue ou relative, plutôt relative » (Burch et collab., 153).

Suivant les cas, la poussée mammaire sera donc plus ou moins précoce, plus ou moins intense, plus ou moins longue. Parfois même elle n'existera pas.

C'est pourquoi nous pensons que les distinctions de Turpault sont très arbitraires et qu'en fait il ne s'agit que de variétés d'intensité différente, mais qui se rattachent à une seule et même cause.

L'hémorragie menstruelle, en tant qu'émonctoire de folliculine, joue aussi un rôle.

C'est ainsi que la poussée mammaire disparaît beaucoup plus rapidement chez les femmes présentant des règles abondantes, et n'est souvent qu'atténuée chez celles qui présentent des règles peu abondantes, voire pas de règles du tout.

C'est en ce sens que l'on a pu dire « qu'il n'y a vraisemblablement pire hyperfolliculinique que celles qui, perdant beaucoup, présentent néanmoins une congestion mammaire pré-menstruelle » (Ferrer, 434).

II. — LES PHÉNOMÈNES CONGESTIFS UTÉRO-PELVIENS ET LA POUSSÉE D'ŒDÈME PRÉ-MENSTRUELLE

Physiologiquement il est fréquent que la femme dans la période pré-menstruelle ressente une certaine sensation de pesanteur, de tension pénible de la région pelvienne, parfois de gonflement, en rapport avec les phénomènes congestifs et la rétention qui se produit à ce moment. Récemment Vignes (1158) a particulièrement insisté sur ce gonflement menstruel qu'il qualifie même de « turgescence ».

Dans l'hyperfolliculinie ces phénomènes sont particulièrement intenses. Presque toutes nos malades accusaient dans les 4 à 5 jours qui précèdent leurs règles, parfois bien avant, une sensation de gonflement, de ballonnement souvent considérable. Surtout localisée à la région utéro-pelvienne et abdominale, cette enflure s'étendait souvent beaucoup plus, au niveau de la racine des cuisses, de la

région mammaire et axillaire, parfois de la face, des mains (empêchant le port des bagues). A cette période de leur cycle certaines de nos malades arrivaient difficilement à rentrer dans leurs effets qui leur semblaient trop petits.

Quand on les pèse avant et après leurs règles on constate souvent des écarts de poids de plusieurs kilogrammes. Mais la simple hyperfolliculinie physiologique pré-menstruelle suffit déjà à provoquer une augmentation de poids sensible. Sur 50 femmes normales, 48 p. 100 prennent 1 kg. ou plus à ce moment (Thorn, Nelson et Thorn, 1123). Pour Sweeney (1104) 30 p. 100 (sur 42 cas) montrent un gain de 3 livres juste avant les règles. De même pour Okey et Stewart (911).

Mais dans certains cas cette augmentation de poids peut être vraiment considérable et traduit pour nous, presque à coup sûr, une hyperfolliculinie.

Telle cette femme dont Novak (887) relate l'observation et qui tous les 21 jours prenait 7 à 10 livres pour les reperdre quelques jours après ; ou cette autre qui tous les mois prenait et perdait en quelques jours de 4,5 à 5,5 kg., la perte de poids s'accompagnant d'une polyurie considérable (Thomas, 1120).

C'est aussi vraisemblablement d'une hyperfolliculinie qu'il s'agit dans ce cas, rapporté par Sweeney (1104) d'une femme aménorrhéique qui prend 9 kg. en 6 mois et les perd en quelques jours au moment où les règles reviennent.

D'ailleurs Thorn (1122) a souvent constaté que l'élimination des substances œstrogènes dans les urines de ces femmes présentant un œdème pré-menstruel important, était particulièrement élevée.

Dans un cas de Vignes (1158) la poussée œdémateuse fut si considérable qu'elle entraîna en 24 heures l'apparition de vergetures, et cet auteur, sans rapporter cet œdème à l'hyperfolliculinie, reconnaît que de telles poussées sont pathologiques « car si l'œdème est constant lors de la menstruation même la plus normale, il reste discret à l'état physiologique ».

Cette congestion s'accompagne d'une sensation de malaise général rendant pénible le moindre effort et parfois même les mouvements les plus banaux.

Elle entraîne des troubles de la circulation veineuse avec gonflement du système veineux génital, hémorroïdal et variqueux du membre inférieur (Douay, 371).

Tous ces phénomènes vont en s'accroissant à mesure que les règles se rapprochent, et disparaissent en général avec l'arrivée de celles-ci, s'accompagnant d'une forte polyurie.

Mais de même qu'ils débiteront plus ou moins tôt dans le cycle suivant les malades, de même la sédation pourra ne survenir qu'au cours des règles et non pas le premier jour. Dans certains cas même, l'œdème sera franchement menstruel, commençant la veille des règles pour finir avec elles (Thomas, 1120 ; Vignes, 1158).

Dans certains cas enfin, il semble que la perte de poids post-menstruelle soit inférieure à l'augmentation pré-menstruelle, si bien qu'en quelques mois ces malades arrivent à prendre plusieurs kilogrammes qu'elles peuvent reprendre si l'on freine l'hyperfolliculinie. L'observation suivante nous le montre.

OBS. III. — M^{me} P..., infirmière, âgée de 22 ans, mariée, vient consulter pour des troubles fonctionnels pré-menstruels ayant débuté il y a 3 ans à la suite d'un accouchement, et pour un engraissement récent de 17 kg. Rien à signaler dans les antécédents, sauf une appendicectomie.

Premières règles à 14 ans. Croissance non modifiée. Règles 4/28 sans troubles. Depuis 2 mois, en même temps que débute l'engraissement, règles 2/28.

Syndrome hyperfolliculinique. — Dans la semaine qui précède les règles, poussée mammaire importante, gonflement abdominal marqué, nervosité très accrue. Ces signes réapparaissent le 14^e jour du cycle.

Les règles depuis 2 mois sont beaucoup moins abondantes, ne durent que 2 jours et s'accompagnent de caillots. Il y a de la dysménorrhée le premier jour.

Pollakiurie nocturne depuis plusieurs années.

Obstétrique. — Deux enfants à terme. Pas de mesures prophylactiques. Pas de fausse couche. Les troubles débutent après la deuxième grossesse.

Endocrinologie. — Quelques signes d'insuffisance thyroïdienne : constipation, frilosité, asthénie matinale, tempérament passif. Deux jours avant les règles, se sent beaucoup plus active.

M. B. : — 5 p. 100. Poids : 80 kg. (+ 17 kg.). Taille : 1,69 m.

Laxité ligamentaire. Troubles digestifs de ptose.

Grosses extrémités.

A l'examen. — Petites lèvres normales ; gros col largement ouvert. Utérus gros en position normale.

pH vaginal 5,8. Seins gros avec des tubercules de Montgomery. Pilosité : A₄P₄GL₄. Quelques poils sur les seins.

Biopsie cyto-hormonale. — Au 23^e j./28. *Aspect folliculinique persistant.* Pas de glycogène.

Traitement. — Traitée par la progestérone. 100 mgr. le premier mois. Tous les troubles fonctionnels disparaissent. Les règles durent 5 jours au lieu de 2, sont plus abondantes et sans caillots. La dysménorrhée disparaît. Plus de syndrome du 14^e jour. Les signes thyroïdiens ne sont pas modifiés sauf l'asthénie matinale. Les signes digestifs de ptose disparaissent. La malade maigrit de 6 kg.

Deux mois après les troubles reprennent légèrement. On recommence le traitement. 20 mgr. de progestérone et extrait anté-hypophysaire. L'amélioration persiste jusqu'en septembre 1944, soit près d'un an et demi après.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique fonctionnel ; aspect folliculinique persistant prémenstruel. Amélioration par le traitement.

Il est fréquent de voir la poussée congestive s'étendre au delà de la sphère génitale, notamment au niveau du corps thyroïde qui peut augmenter de volume à ce stade, au point de faire croire à l'existence d'un goitre.

Enfin toute une série d'autres troubles que nous verrons ultérieurement sont vraisemblablement en rapport avec cette poussée congestive du pré-menstruum.

Nous discuterons le mécanisme de cette poussée congestive et œdémateuse dans un chapitre spécial consacré aux rapports des œstrogènes et des mouvements de l'eau (p. 178).

III. — LES TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Les troubles du système nerveux végétatif rentrent eux aussi dans le cadre des troubles du molimen cataménial. A ce titre ils peuvent être considérés comme physiologiques. Les mêmes remarques que celles que nous avons faites lorsque nous avons parlé de ces troubles du molimen (p. 140) s'appliquent ici.

Dans l'ensemble ces malades sont des hypersympathicotoniques, hyperémotives, hypersensibles. Et c'est sur ce fond neurotonique qu'apparaissent les troubles neuro-végétatifs de la période pré-menstruelle.

Expérimentalement la folliculine a une action tonifiante sur le système ortho et parasympathique (Mavromati, 793). D'après les recherches d'Adler, Mosbacher, Kreis, Stalfer (cité par Mavromati), on trouve des variations du système nerveux végétatif au cours du cycle. Le tonus tombe après la menstruation, puis remonte progressivement jusqu'aux règles suivantes, en subissant toutefois une chute légère tout de suite après l'ovulation. La courbe de ce tonus nerveux végétatif serait donc sensiblement parallèle à la courbe de la folliculinurie.

Chez toutes nos malades, nous avons constaté des signes traduisant une perturbation importante du système nerveux végétatif. Elles accusent en général, une impression d'énervement et d'instabilité anormale avec irritabilité, hyperémotivité. La moindre contrariété, qui en temps normal n'aurait entraîné aucune manifestation intempes-tive, est capable d'entraîner une crise de larmes, un état hypochondriaque marqué. La malade fixe difficilement sa pensée, ne peut se livrer à un travail suivi.

Une de nos malades, sténotypiste, qui pendant toute la période de son cycle, avait un rendement satisfaisant, est incapable dans les huit jours qui précèdent ses règles de taper à une vitesse normale (Obs. II ci-dessous).

Une autre se dépêche de faire tous ses travaux urgents avant le 21^e jour de son cycle sachant très bien qu'à partir de cette date elle en sera incapable.

Il est fréquent d'observer à ce stade une sensation de vide intellectuel, d'amnésie parfois, qui contraste avec la grande vivacité intel-

lectuelle que présentent souvent ces femmes en dehors de cette période.

Il s'ensuit un abattement moral, l'apparition d'un complexe d'infériorité avec parfois de véritables crises de neurasthénie.

Peller (cité par Chomé, 219) a montré que la plupart des suicides des jeunes filles avaient lieu le premier jour des règles. Nous ne prétendons pas que toutes ces jeunes filles aient été hyperfolliculiniques ! Mais nous ne serions pas étonnés qu'un bon nombre d'entre elles l'aient été.

Chez toutes ces malades « il y a à la base un fond d'anxiété qui manque rarement, et sur ce fond se placent des périodes d'excitation ou de dépression. L'excitation paraît être l'apanage des hypertoniques, la dépression celui des hypotoniques.

Dans le premier cas on note surtout des troubles du caractère se traduisant par de l'instabilité, des explosions de colère, parfois des crises de fou-rire.

Dans le second les idées noires prédominent ; très fréquemment les larmes jaillissent sans raison valable ; parfois même la tendance mélancolique dépressive fait apparaître des idées de suicide » (Ferrer, 434).

L'observation suivante nous paraît assez suggestive de cet état neurotonique de l'hyperfolliculinique et aussi de son amélioration par le traitement.

Obs. II. — M^{me} G..., mariée, 30 ans, sténotypiste, vient consulter en février 1943, pour troubles fonctionnels pré-menstruels importants, depuis 3 ans, sans cause déclanchante apparente.

Rien à signaler dans les antécédents.

Premières règles à 12 ans; croissance non modifiée.

Les règles sont régulières mais très courtes et peu abondantes (1/2-1/28). Depuis quelques années, coïncidant avec l'apparition des signes fonctionnels pré-menstruels, les règles durent plus longtemps : 4/28. Pollakiurie nocturne.

Syndrome hyperfolliculinique. — Dans la semaine qui précède les règles, gonflement abdominal considérable. Poussée mammaire avec gonflement et tension des seins, mais pas de douleurs. Il y a des signes neurotoniques importants; nervosité extrême, crises de larmes non motivées, fréquentes, la veille des règles. S'accompagnent d'une asthénie psychique avec impossibilité de fixer l'attention, pertes de mémoire, dépression morale.

Sensation générale de mieux-être dès que surviennent les règles. Celles-ci sont normales, ne s'accompagnent pas de caillots, ne sont pas douloureuses.

Le 14^e jour du cycle, des signes fonctionnels réapparaissent, moins marqués, et durant un jour ou deux, mais ne s'accompagnent pas d'hémorragies.

Obstétrique. — Mariée en 1931 pendant 7 ans. Des mesures prophylactiques sont prises pour ne pas avoir d'enfants. Ni grossesse ni fausse couche. Remariée depuis 5 ans. Désire des enfants. Pas de grossesse. Mais un examen du mari a montré une azoospermie. Examen : au 22^e jour du cycle.

Petites lèvres normales; col petit, tapiroïde, utérus de taille et consistance normales; pH vaginal : 5,6. Les seins sont petits. Il n'y a pas de tubercules de Montgomery. Pilosité : $A_3P_3GL_3$.

Poids : 58 kg. Taille, 1,60 m.

Biopsie cyto-hormonale. — 22^e j./28.

Aspect folliculinique intermédiaire. — Début de transformation lutéinique. Pas de glycogène.

Hystéro-salpingographie. — Faite dans le service du professeur Mocquot; montre un utérus normal et une injection normale des trompes.

Traitement. — Premier mois : 60 mgr. de progestérone. Deuxième mois : *idem*. Troisième mois : 100 mgr. Les troubles fonctionnels pré-menstruels disparaissent, de même que tous les troubles psychiques. Il n'y a plus de syndrome du 14^e jour. En janvier 1945, soit 2 ans moins 2 mois après, et sans nouveau traitement, l'amélioration persiste.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique fonctionnel au complet. Aspect folliculinique intermédiaire, pré-menstruel de la muqueuse utérine. Disparition des troubles par le traitement.

La précocité, la durée, l'intensité et la cessation de ces troubles neuro-végétatifs subiront des variations suivant les malades pour des raisons identiques à celles dont nous avons parlé à propos de la congestion mammaire pré-menstruelle.

Dans certains cas ces troubles neurotoniques sont si intenses qu'on peut parler de véritables troubles vésaniques. Nous entrons là dans le domaine des psychoses hyperfolliculiniques sur lesquelles nous nous arrêterons plus loin (p. 255).

En dehors de ces troubles strictement psychiques on note souvent des troubles neurotoniques banaux, tels que tachycardie, éréthisme cardiaque, palpitations, sensation d'angoisse.

Desmaret et Capitan (346) insistent sur ces troubles et notent l'action particulièrement bienfaisante de la testostérone.

B. — LE SYNDROME INTERMENSTRUEL

Le terme de syndrome intermenstruel mérite d'être précisé car on a décrit sous cette dénomination ou sous des dénominations similaires des symptômes qui ne rentrent pas tous dans le cadre de l'hyperfolliculinie.

Nous entendons par là, l'apparition d'un ensemble de signes cliniques, survenant au milieu du cycle menstruel, à la date approximative de l'ovulation, et qui sont, à peu de choses près, la répétition des signes fonctionnels prémenstruels. Ces signes fonctionnels s'accompagnent presque toujours d'une glaire cervicale importante

(Seguy, 1048), parfois d'une minime hémorragie utérine, plus rarement d'une douleur d'ovulation. Il semble que ce soit Gilbert Dreyfus, Mathivat et Wimpfen (379) qui les premiers aient rattaché ce syndrome à l'hyperfolliculinie.

A côté de ce syndrome du 14^e jour a été décrit une crise douloureuse intermenstruelle qui semble due à un trouble mécanique de l'ovulation.

SYNDROME INTERMENSTRUEL HYPERFOLLICULINIQUE

ou syndrome du 14^e jour

Date d'apparition. — Ce syndrome survient à la date approximative de l'ovulation, avons-nous dit. En fait cette date est assez imprécise, car l'ovulation elle-même ne survient pas à date fixe.

Elle se situe suivant les auteurs entre le 8^e et le 15^e jour du cycle (Ruge, 1003 ; R. Meyer, 810) ; du 12^e au 14^e jour (Allen, 17) ; du 13^e au 16^e jour (Shaw, 1061) ; du 14^e au 16^e jour (Schroeder, 1035) ; du 12^e au 16^e jour chez 75 p. 100 des femmes (Rock et Bartlett, 998), ce qui correspond en moyenne au 14^e-15^e jour et explique qu'on donne souvent à ce syndrome le nom de syndrome du 14^e jour ou du 15^e jour.

En fait la question se complique du fait qu'on pense actuellement qu'il y a vraisemblablement plusieurs ovulations au cours d'un même cycle.

Dès 1927 on avait pu produire expérimentalement plusieurs ovulations chez le singe par l'extrait anté-hypophysaire (Engle, 396).

Des dosages quotidiens et en série d'hormones gonadotropes au cours de 50 cycles menstruels donnent à penser à d'Amour, Funk et Livermann (26), en 1939, que d'une part l'ovulation ne survient pas à date fixe et que d'autre part il y en a très probablement plusieurs.

Davis et Koff (325), au cours d'interventions chirurgicales, notent dans 8 cas l'existence de deux corps jaunes et dans 4 cas l'existence de trois corps jaunes sur un total de 36 femmes.

En 1940 Samuels (1015) dans une étude approfondie conclut formellement à l'existence de deux ou trois ovulations par cycle menstruel chez la femme.

En conclusion, on voit donc que si la date approximative de la première ovulation se situe vraisemblablement vers le 14^e jour du cycle, il peut y en avoir d'autres et que de ce fait le syndrome intermenstruel se manifeste peut-être à la première ou aux suivantes. Les cas où sa durée est prolongée correspondent peut-être à ceux où il persiste pendant les ovulations successives.

Description clinique. — Brierre de Boismont (132), en 1842, semble être un des premiers à parler de la crise intermenstruelle. En 1866, Courty (294) s'exprimait ainsi : « On constate chez une série de femmes en apparence normales, l'apparition au milieu de l'époque intermenstruelle, d'une série de troubles semblables à ceux qui précèdent et accompagnent la menstruation. Ces troubles s'accompagnent parfois d'une perte de sang ou d'une leucorrhée qui dure un jour ou deux ». Pour les distinguer des vraies règles il qualifie ces hémorragies de « règles de quinzaine ».

En 1897, Bouilly (110) fait des observations analogues et qualifie ces troubles de « poussées congestives ». A la même époque, Stapfer (1096) rattache cette poussée congestive à un trouble de maturation du follicule. Jourdain (622), en 1902, fait jouer le rôle principal à l'infection.

Depuis, de nombreux auteurs ont confirmé ces descriptions.

Voici une observation où ce syndrome du 14^e jour est au complet (hémorragie, S. F., glaire cervicale).

Obs. XVIII. — M^{me} L..., 32 ans, vient consulter pour hémorragies intermenstruelles survenant depuis 2 mois.

Antécédents héréditaires : Père emphysémateux. Mère : angine de poitrine. Frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels : rougeole, coqueluche, \ oreillons.

Premières règles à 12 ans. Caractères sexuels secondaires antérieurs de deux ans.

Règles 4/21-24. La croissance continue. Engraissement important qui ne disparaît qu'à la première grossesse.

Signes fonctionnels pré-menstruels survenant 3 jours avant les règles (depuis toujours).

Pas de gonflement abdominal. Poussée mammaire très douloureuse. Signes neurotoniques très marqués. Pas de douleurs. *Syndrome du 14^e jour* : importante glaire cervicale, signes fonctionnels; depuis 2 mois, hémorragies durant 2 jours.

Règles 4/21-24 très abondantes. Nombreux caillots. Dysménorrhée le premier jour (disparaît après la première grossesse). Pollakiurie nocturne. Diarrhée cataméniale.

Obstétrique. — Une grossesse, très euphorique. Mesures prophylactiques. Accouchement normal. Allaité jusqu'à 11 mois. Retour de couche au bout de 11 mois.

A la suite de la grossesse : amaigrissement, disparition de la dysménorrhée, moins bon état général. Pas de fausse couche.

Endocrinologie. — Constipée, pas frileuse. Asthénie matinale. Casse ses ongles. M. B. : — 26 p. 100.

Laxité ligamentaire. Troubles digestifs de ptose.

Examen. — Petites lèvres développées, charnues. Petit col, orifice punctiforme. Utérus rétroversé. A₄P₄G₅ à type masculin. Petits poils sur le menton, sur la face interne des cuisses. Seins petits. Pas de tubercules de Montgomery. Poids : 70 kg. (+ 3 kg.). Taille : 1,70 m.

Première biopsie cyto-hormonale. — 15^e j./21. Aspect folliculinique persistant. Pas de glycogène.

Deuxième biopsie cyto-hormonale. — Quatre mois après la fin du traitement. 23^e j/28 : Aspect folliculinique intermédiaire. Pas de glycogène.

Traitement. — 120 mgr. d'hormone mâle le premier mois. L'hémorragie intermenstruelle cesse. Les règles suivantes ne viennent pas. Les suivantes viennent mais peu abondantes. Les signes fonctionnels ont disparu. Plus de caillots. La malade se sent très fatiguée. En juin 1944 on donne de la progestérone, 40 mgr. par mois pendant 2 mois et devant les signes d'insuffisance thyroïdienne et le M. B. à — 26 p. 100, 40 cgr. d'extrait thyroïdien tous les jours pendant 2 mois. La malade est revue en décembre 1944, soit 6 mois après et depuis 4 mois sans traitement. Les signes fonctionnels n'ont pas réapparu (ils existaient depuis la puberté), ni l'hémorragie intermenstruelle. Les règles viennent régulièrement tous les 28 jours et durent 4 jours sans caillots (le cycle était de 21-24 jours depuis la puberté). L'asthénie a disparu. L'état général est bien meilleur. La constipation a disparu, de même que les migraines et la pollakiurie.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec hémorragies intermenstruelles et hyperménorrhée.

État folliculinique persistant de l'endomètre. Guérison par l'hormone mâle.

D'après nos propres observations nous avons rencontré ce syndrome dans 76 p. 100 des cas. Il est constitué :

1° PAR DES SIGNES FONCTIONNELS calqués sur ceux que nous avons décrits dans la période pré-menstruelle : poussée mammaire, signes neurotoniques, phénomènes de congestion utéro-pelvienne.

D'autres signes variables suivant les malades et qu'on retrouve en général dans la période pré-menstruelle, tels que troubles digestifs, inappétence, nausées, sensation de lourdeur post-prandiale, migraines, etc... Mavromati (793) qui a particulièrement bien étudié les modifications du tonus neuro-végétatif au cours du cycle menstruel, a noté « qu'au milieu du cycle, chez beaucoup de femmes, il y avait une diminution légère et de courte durée du tonus de l'orthosympathique ».

La rétention d'eau peut même se manifester à ce stade par une légère augmentation de poids (Thorn, Nelson, Thorn, 1123).

2° DES SIGNES PHYSIQUES. — En premier lieu : l'hémorragie intermenstruelle. Cette hémorragie a reçu les qualificatifs les plus divers : congestion fruste de Jourdain (622) ; fausses règles de Dalché (313) ; règles de quinzaine de Courty (294) ; poussée congestive de Bouilly (110) ; règles surnuméraires de Depaul et Guéniot (338).

Nous ne l'avons rencontrée que dans cinq cas.

C'est une hémorragie minime, une simple perte sanglante ou simplement rosée durant à peine une journée.

En deuxième lieu on constate l'existence d'une sécrétion glaireuse, filante, importante, bien mise en évidence par Séguy (1048). Cette

glaire qui passe le plus souvent inaperçue quand elle est physiologique est particulièrement abondante dans le syndrome du 14^e jour et les malades la notent en général spontanément sans qu'on ait besoin de leur faire dire.

En troisième lieu l'examen montre à ce stade un utérus augmenté de volume, assez immobile, un ovaire souvent perceptible et des phénomènes de « congestion générale ». « Je tiens à attirer l'attention sur cette vague de congestion qu'à peu près tous les auteurs soutiennent et qui se répètent deux fois pendant le cycle, l'une à la menstruation, l'autre au milieu du cycle, décrite parfois sous le nom de congestion fruste intermenstruelle » (Stapfer, 1906).

Tel est le syndrome intermenstruel que nous avons rencontré dans l'hyperfolliculinie. Mais cette origine hyperfolliculinique n'est pas admise par tous les auteurs ainsi que nous allons le voir maintenant.

Mécanisme. — La date d'apparition de ces troubles correspond aux phénomènes de l'ovulation. Mais la question qui se pose est de savoir si le syndrome du 14^e jour est la conséquence de l'ovulation ou si le syndrome du 14^e jour et l'ovulation sont la conséquence d'une même cause, cette cause étant une élévation transitoire du taux des substances œstrogènes dans l'organisme.

Un troisième mécanisme, celui de l'infection, a été invoqué dès 1862 par Tilt, en 1902 par Jourdain, plus récemment par Bécclère. Cette théorie semble actuellement abandonnée définitivement.

La théorie suivant laquelle la ponte ovulaire jouerait le rôle primordial, rencontre plus d'adeptes. On a fait intervenir différents mécanismes : maturation folliculaire proprement dite (Stapfer) ; travail pénible de maturité et de rupture (Dalché) ; sclérose de l'albuginée (Cotte et Marañon) ou de la thèque du follicule (Cotte et Pallo), rupture du follicule qui rencontre des résistances ; les fibres musculaires de l'ovaire entrant en action détermineraient des spasmes ovariens.

Mais si ces interprétations peuvent rendre compte du phénomène douleur comme nous le verrons plus loin (phénomène que nous avons d'ailleurs rarement rencontré dans l'hyperfolliculinie) et à la rigueur de l'hémorragie, elles nous semblent, par contre, incapables d'expliquer les troubles fonctionnels.

LA THÉORIE HYPERFOLLICULINIQUE DU SYNDROME INTERMENSTRUEL.

— Il semble que ce soit Négrier, en 1858, qui le premier rattache ces troubles intermenstruels à un excès de fonctionnement de l'ovaire (862).

Depuis toute une série d'auteurs en ont fait une manifestation de l'hyperfolliculinie (de Gennes, 500 ; Ferrier, 434 ; Douay, 371 ; Albeaux-Fernet, 92 ; Langeron, 693 ; Mavromati, 793 ; Gilbert Dreyfus, 376 ; Séguy, 1048 ; Mollard, Léger et Maschas, 830).

Il faut, selon nous, distinguer dans le syndrome du 14^e jour les signes fonctionnels et les phénomènes congestifs, l'hémorragie, et la glaire cervicale ; l'origine hyperfolliculinaire des premiers nous paraissant indiscutables, celle des deux derniers nous paraissant plus discutable.

1° LES SIGNES FONCTIONNELS ET LES PHÉNOMÈNES CONGESTIFS en effet sont la répétition exacte de ce qu'on rencontre dans la période pré-menstruelle. A ce seul titre il semble difficile de ne pas les rattacher à une cause commune.

Physiologiquement la teneur de l'organisme en substances œstrogènes, pour certains auteurs tout au moins, subit un crochet au moment de l'ovulation (cf. pp. 34 et suiv.) pour retomber tout de suite après, ce qui correspondrait bien à cette poussée d'hyperfolliculine transitoire.

D'un point de vue thérapeutique, une médication anti-œstrogène donnée dans la première moitié du cycle fait disparaître ou atténuer considérablement ces troubles.

Enfin cliniquement nous avons rencontré ces phénomènes dans 76 p. 100 de nos observations.

Il nous semble donc certain que ces phénomènes soient directement en rapport avec une surcharge transitoire en substances œstrogènes.

2° L'HÉMORRAGIE INTERMENSTRUELLE.

Certains dénie à cette hémorragie intermenstruelle toute origine hyperfolliculinaire comme ils le font pour les signes fonctionnels sans éclairer d'ailleurs le problème (Moricard, 834 ; Gueissaz, 535 ; Varangot, 1142). D'autres comme Béchère (75) font jouer le rôle primordial à l'infection. Les résultats de Palmer et Orsoni (932) ne sont pas en faveur de cette dernière hypothèse.

Quelle est l'origine de cette hémorragie ? Le sang vient-il de l'ovaire ou de l'utérus ?

Certaines hémorragies intermenstruelles sont indiscutablement d'origine ovarienne mais nous verrons plus loin que leur aspect clinique est franchement différent de l'hémorragie isolée que nous envisageons pour le moment.

Dans le cas qui nous occupe, où le phénomène douleur est nul ou insignifiant, l'hémorragie est utérine, car il n'y a pas d'hémorragie ovarienne sans douleur intense.

Mais deux mécanismes peuvent être envisagés. Ou il s'agit d'une simple congestion utérine (Orsoni, 913 ; Palmer et Orsoni, 932), ou il s'agit d'une hémorragie d'un mécanisme identique à celui de l'hémorragie menstruelle, par privation de folliculine (Mavromati, 793) ; il faut alors envisager qu'il se produit une chute transitoire relativement importante du taux des œstrogènes au moment de l'ovulation, fait qui n'est pas confirmé par tous les auteurs.

Dans cette dernière éventualité, d'ailleurs, il ne semble pas que ce soit parce qu'il y ait une chute du taux de folliculine suffisante pour déclencher une hémorragie que le taux initial soit pour autant suffisant à engendrer des troubles hyperfolliculiniques.

Dans une étude sur la pathogénie de l'hémorragie intermenstruelle, portant sur 20 cas, Palmer et Orsoni (932) dans 15 cas ne trouvent aucun signe faisant suspecter l'hyperfolliculinie ; les biopsies pré-menstruelles de la muqueuse utérine étaient normales.

Dans 5 cas seulement il y avait « suspicion » d'hyperfolliculinie (poussée mammaire, glaire cervicale) et les biopsies étaient atypiques. Il s'agissait en général d'aspects folliculiniques persistant ou folliculinique intermédiaire (thèse de M^{lle} Orsoni, 913) tels que nous les avons rencontrés. Aussi d'après ces auteurs « les petites règles de quinzaine sont aux confins de la pathologie » et il est difficile de tirer des conclusions.

Quoi qu'il en soit, bien que les arguments n'emportent pas absolument la conviction, il semble très vraisemblable que l'hémorragie intermenstruelle ait une origine hyperfolliculinique, et cette opinion est partagée par de nombreux auteurs. Nous les avons déjà cités.

Sa fréquence toutefois n'est pas aussi grande que ne l'est la symptomatologie fonctionnelle.

Parmi nos observations nous n'avons rencontré d'hémorragies que cinq fois (soit 25 p. 100 des cas).

La muqueuse dans ces cas présentait des aspects variables : folliculinique persistant, (obs. IX et XVIII), folliculinique intermédiaire (obs. VII et XIII), folliculo-lutéinique (obs. XI).

Aussi au moment de l'ovulation, vers le 14^e jour du cycle menstruel, l'hyperfolliculinie se traduit par une série de troubles qui durent un jour ou deux puis disparaissent. Ces troubles sont constitués par des signes fonctionnels et des phénomènes congestifs analogues à ceux de la période pré-menstruelle ; ils manquent rarement. En outre on constate l'existence d'une glaire cervicale particulièrement importante qui n'est que l'exagération d'un phénomène physiologique et qui s'objective par des pertes glaireuses.

Enfin plus rarement apparaît à cette même période une légère hémorragie.

CRISE DOULOUREUSE INTERMENSTRUELLE

Nous avons délibérément négligé jusqu'ici d'autres manifestations pathologiques qui peuvent survenir à cette même période du cycle mais qui ne rentrent pas nécessairement dans le cadre de l'hyperfolliculinie. Nous voulons parler de la crise douloureuse intermenstruelle, qu'elle soit isolée ou s'accompagne d'hémorragie (hémorra-

gie qui, comme nous allons le voir, est de toute autre origine que celle dont nous venons de parler).

Cette crise douloureuse, « Mittelschmerz » des auteurs allemands, survient vers le 14^e jour du cycle, siège dans l'hypochondre droit ou gauche ; parfois elle est médiane. Elle dure un jour ou deux. Elle peut être peu marquée ou modérée ou au contraire, être extrêmement violente, s'accompagner d'un syndrome d'irritation péritonéale avec nausées, vomissements, d'une hémorragie minime d'origine ovarienne, et souvent poser une indication opératoire.

Dans tous les cas, que cette douleur soit minime ou intense, qu'elle s'accompagne ou non d'une hémorragie, c'est à un trouble de l'ovulation qu'il faut la rattacher (Dalché, 312).

Priestley (971), en 1872, semble soupçonner le rôle de l'ovulation. Mais c'est Marion Marsh (779) en 1897, qui le premier rattache formellement cette crise douloureuse à l'ovulation. Toute une série d'auteurs, des chirurgiens pour la plupart, confirme ces travaux.

Dans les cas où cette douleur est d'intensité modérée, ce qui est la règle, faute de moyens d'investigations, on est réduit à des suppositions sur la nature de son mécanisme.

Palmer (926) en reconnaît trois.

1^o Dans certains cas la douleur est due à une petite hémorragie ovarienne.

2^o Dans d'autres, à la congestion pelvienne due à l'œstrus.

3^o Les autres enfin sont d'origine neuro-musculaire et liées aux perturbations hormonales de l'ovulation.

Dans les cas intenses, qui posent parfois des indications opératoires, les chirurgiens ont pu étudier de plus près ce mécanisme.

A part Heaney (553) en 1910 qui, à propos de trois cas avec intervention chirurgicale, conclut que la douleur intermenstruelle n'est pas due à l'ovulation mais à des règles qui ne se produisent pas, presque tous les auteurs sont d'accord pour rattacher ce syndrome à un trouble de l'ovulation.

Wilson (1178) en 1905, en cours d'une intervention pour une de ces crises douloureuses, constate le premier, l'existence d'une hémorragie provenant de la rupture d'un kyste folliculaire.

Mais le kyste folliculaire, ou plutôt sa rupture, n'est pas la seule cause des douleurs et des hémorragies ainsi que le montre Pratt (968). Il peut s'agir aussi bien d'un kyste lutéinique.

Mac Laughlin (704) trouve dans 22 cas une hémorragie intrakystique et dans 23 cas des kystes rompus. Mais au total s'il trouve 11 kystes folliculaires il trouve par contre 27 kystes lutéiniques.

Il découle de ces observations que ce syndrome douloureux intermenstruel est un phénomène purement mécanique dû à l'irritation péritonéale par le liquide kystique ou à la distension du kyste par l'hémorragie mais sans préjuger de la cause du kyste. Par suite, en cas de kyste folliculaire il pourra s'agir d'une hyperfollicu-

linie, mais ce ne sera qu'une coïncidence et on ne peut faire aucune relation de cause à effet.

Récemment Vollmann (1160) a pu montrer le rôle de la folliculine dans le déclenchement de cette crise. Une jeune fille présentait une douleur intermenstruelle avec hémorragie vers le 12^e jour du cycle ; l'auteur a pu provoquer chez cette jeune fille l'apparition d'une crise de la façon suivante : le 5^e jour du cycle, injection de 10 mgr. de folliculine par voie intramusculaire et 0,1 mgr. en intraveineuse. Rien ne se produit. Le 8^e jour, 10 mgr. intramusculaire et 0,2 mgr. intraveineuse en deux fois. Immédiatement après la deuxième piqûre, apparition de la douleur puis de l'hémorragie.

On peut tout de même tirer un enseignement de toutes ces données, c'est qu'en présence d'une hyperfolliculinie qui présente des crises douloureuses intermenstruelles, il s'agit très probablement d'un kyste folliculaire et cette notion peut avoir un intérêt thérapeutique.

Séguy (1047) dernièrement a présenté 17 observations de crise douloureuse intermenstruelle avec écoulement vaginal brunâtre, sanguinolent, signes d'irritation péritonéale, bref le tableau classique de la crise intermenstruelle telle que nous venons de la décrire. Cet auteur toutefois insiste sur ce fait que les règles suivantes ne sont pas survenues. Dans un cas où l'on est intervenu on trouve un kyste folliculinique typique, non rompu.

Aussi qualifie-t-il ce syndrome de « syndrome de l'ovulation sidérée et du follicule persistant ».

Il ne semble pas pourtant que ce tableau clinique diffère sensiblement de celui décrit par les auteurs américains.

Pour nous résumer, il y a donc un syndrome intermenstruel qu'on peut rattacher à l'hyperfolliculinie et que nous avons rencontré chez 76 p. 100 de nos malades. Il est constitué par des phénomènes congestifs analogues à ceux de la période pré-menstruelle et survenant aux environs de l'ovulation. Ces phénomènes s'accompagnent parfois d'une hémorragie intermenstruelle qui, selon toute vraisemblance est, elle aussi, d'origine hyperfolliculinique.

A côté de ce syndrome existe une crise douloureuse intermenstruelle, isolée ou accompagnée d'hémorragies, franchement différente de la légère douleur du syndrome du 14^e jour, et qui est à rattacher à un trouble mécanique de l'ovulation. Dans certains cas ce trouble est dû à un kyste folliculaire et peut être alors d'origine hyperfolliculinique mais la crise par elle-même n'est pas à rattacher à une surcharge œstrogène.

C. — MANIFESTATIONS DIVERSES

Des troubles divers, pré-menstruels en général, mais non toujours, ont été rattachés par certains, à tort ou à raison, à l'hyperfolliculinie.

TROUBLES DE LA SPHÈRE GÉNITALE

a) **Dysménorrhée.** — Certains pensent que la dysménorrhée est due à un spasme de l'isthme utérin, notamment chez les jeunes filles ; la dysménorrhée secondaire des femmes, au contraire, serait due à l'infection génitale (Béclère, 75).

D'autres au contraire, Cotte et Pallot (265) en particulier, rattachent, tout au moins dans certains cas, la dysménorrhée à une hyperfolliculinie.

Il est vraisemblable que la dysménorrhée peut provenir de différents mécanismes. Il est en tout cas difficile de faire la preuve d'un mécanisme quelconque.

D'un point de vue thérapeutique, le corps jaune donne parfois de bons résultats, mais d'une façon très inconstante.

Dans l'ensemble il semble donc difficile de rattacher la dysménorrhée à l'hyperfolliculinie.

Signalons que nous avons constaté ce trouble chez 50 p. 100 de nos malades.

Récemment Férin (428) a pu provoquer une dysménorrhée expérimentalement chez une femme ovariectomisée, avec un rapport donné $\frac{F}{P}$. Il y a en effet d'après cet auteur des rapports $\frac{F}{P}$ dologigènes ou pas, mais variables suivant les doses absolues d'hormone. « Le déroulement indolore de la menstruation, dit cet auteur, réclame des rapports $\frac{F}{P}$ variables suivant les doses d'hormone en présence ».

Ceci laisserait penser que dans certains cas l'hyperfolliculinie puisse être responsable de la dysménorrhée.

b) **Frigidité. Nymphomanie.** — La folliculine est l'hormone de l'amoureuse, a-t-on dit. L'hyperfolliculinique est-elle une hypersensuelle ?

D'après Cotte et Pallot (265), « la nymphomanie est souvent le fait d'une hyperfolliculinémie facile à constater ». Pour Mocquot (830) par contre « les troubles du sens génital, frigidité ou nymphomanie,

semblent partiellement en liaison avec l'action de la folliculine ». Nous pensons qu'il faut distinguer l'excitation et le désir sexuel d'une part, et l'orgasme d'autre part.

Il nous a semblé en effet que l'hyperfolliculinie était presque toujours une femme dont les préoccupations et le désir sexuel étaient particulièrement marqués, et c'est en ce sens que la folliculine est peut-être l'hormone de l'amoureuse. Par contre, c'est souvent une femme frigide (46 p. 100 de nos observations). Tout se passe comme s'il n'y avait pas de rapports entre le désir et la jouissance, et comme si la folliculine avait une influence excitatrice sur le désir seulement.

Dans cet ordre d'idées, on fait la même remarque avec l'hormone mâle. On connaît l'action aphrodisiaque de celle-ci sur la femme. Or des tentatives faites dans le service de notre Maître le Professeur de Gennes, pour traiter la frigidité par la testostérone nous ont donné les mêmes résultats qu'avec la folliculine : action sur le désir sexuel, pas de modifications sur l'orgasme.

TROUBLES EXTRA-GÉNITAUX

a) **Troubles digestifs.** — A côté des troubles digestifs de proie que nous verrons à propos des répercussions hypophysaires qu'entraîne l'hyperfolliculinie, certains troubles digestifs ont été rattachés à la surcharge en œstrogènes, mais ces rapports ne sont pas encore démontrés d'une façon formelle.

« Les femmes qui présentent une affection viscérale chronique voient fréquemment leurs troubles s'accroître de façon cyclique... La pratique de l'hormone mâle nous a montré que ces paroxysmes disparaissent très souvent lorsqu'on entreprend, suivant des règles précises, un traitement systématique par des injections de testostérone, même quand la maladie envisagée dissimulait sous ses syndromes bruyants les signes classiques plus discrets de l'hyperfolliculinémie. Il apparaît donc qu'en dehors des troubles utéro-ovariens, mammaires, sympathiques, qui constituent les troubles fondamentaux du syndrome d'hyperfolliculinie, beaucoup de manifestations diverses quant aux organes et quant aux circonstances, peuvent être considérées comme des exacerbations ou des poussées fluxionnaires directement en rapport avec ledit syndrome. On peut ainsi isoler une série de manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie » (Chouinard, 220, dans une thèse inspirée par Chiray).

Mais en fait ces manifestations ne sont pas spécifiques de l'hyperfolliculinie comme l'ont montré récemment Chiray et Maschas (213). Ces auteurs en effet ont élargi la conception défendue dans la thèse de Chouinard.

Des recherches expérimentales faites par ces auteurs (216) et plus

spécialement par Maschas (781) leur ont montré que quelle que soit l'hormone employée (folliculine, progestérone, testostérone) ils obtenaient des résultats identiques sur l'intestin du cobaye, baisse de tonus d'abord, puis arrêt des contractions pendulaires. Des résultats identiques sont obtenus aux États-Unis par Dawson et Robson (327).

Aussi d'après Chiray toute perturbation hormonale quelle qu'elle soit ou quel que soit son sens (hyper ou hypo) est susceptible de provoquer un trouble digestif, l'hyperfolliculinie au même titre qu'une autre perturbation hormonale par conséquent.

Et la thérapeutique hormonale agit, non pas en tant que substance pharmacodynamique, mais en tant que modificateur du terrain, c'est-à-dire en corrigeant la perturbation hormonale apparente ou pas. Ce qui explique deux faits apparemment paradoxaux en clinique :

1° que dans un même trouble viscéral, la thérapeutique puisse être diamétralement opposée suivant les cas, folliculine ou testostérone par exemple. C'est que dans le premier cas une hypofolliculinie aura provoqué le trouble alors que dans le second cas c'est une hyperfolliculinie qui provoquera un trouble identique ;

2° qu'un traitement qui donne de bons résultats pendant un certain temps fasse réapparaître, et même accentue le trouble initial, si on le continue trop longtemps. C'est que par un mécanisme opposé on aura provoqué un trouble identique. Ces troubles digestifs sont très variés, côlite spasmodique, cholécystite calculeuse ou non, cholécystatonie et d'après ce que l'on vient de dire, toute affection viscérale chronique pourra tenir son origine d'une hyperfolliculinie.

Mais il faut se garder de généraliser et garder présent à l'esprit qu'un même trouble, s'il est d'origine hyperfolliculinique dans certains cas, peut être d'une toute autre origine dans d'autres.

Ces conceptions dont le mérite revient à Chiray et à ses collaborateurs, non seulement sont extrêmement séduisantes pour l'esprit, mais semblent s'appuyer sur des données expérimentales, cliniques et thérapeutiques sérieuses (216).

b) Troubles dermatologiques. — Certaines dermatoses telles que l'eczéma, l'acné, le prurigo, les poussées d'urticaire, l'hyperhydrose sont quelquefois d'origine hyperfolliculinique, mais comme pour les troubles viscéraux il semble qu'il faille admettre la thèse de Chiray car les résultats sont discordants.

Parfois ces phénomènes sont nettement pré-menstruels, en rapport avec une surcharge en œstrogènes et réagissent favorablement au corps jaune ou à l'hormone mâle (Garnier, 492 ; Desaux, 340, 341, Ader, 4).

Dreyfus, Mativat et Wimppen (379) citent le cas d'une femme atteinte de crises d'urticaire depuis l'âge de 13 ans ; crises presque quotidiennes, avec une nette recrudescence le 15^e jour avant les

règles, et qui disparaissent complètement après des injections de corps jaune.

Dans d'autres cas on a pu constater au contraire une augmentation du prégnandiol dans les urines et une amélioration par la folliculine (Hamblen, 543).

Une de nos malades qui présentait un eczéma pré-menstruel coïncidant avec des signes fonctionnels hyperfolliculiniques a été remarquablement amélioré par des injections de corps jaune.

Notre observation XIX montre un cas curieux d'*herpès cataménial*. Cette malade, en effet, présentait de temps en temps une poussée d'*herpès* pré-menstruel localisée à la région anale. Or elle avait remarqué (et elle était formelle à ce sujet) que lorsqu'elle avait de l'*herpès*, elle ne présentait pas de poussée mammaire et qu'inversement lorsqu'elle avait une poussée mammaire elle n'avait jamais d'*herpès*.

OBS. XIX. — M^{me} L..., 37 ans, vient consulter en mars 1944 pour troubles pré-menstruels existant depuis 2-3 ans sans cause déclanchante apparente.

Premières règles à 14 ans, 2/35 irrégulières, peu abondantes. Caractères sexuels secondaires un an avant. La croissance continue et semble même accélérée.

Signes fonctionnels pré-menstruels dans les 10 jours qui précèdent. Gonflement abdominal important qui disparaît avec les règles et réapparaît transitoirement 2 ou 3 jours après. Signes neurotoniques très marqués. Poussée mammaire douloureuse. Celle-ci est parfois remplacée par une poussée d'*herpès* aux fesses.

Les deux ne coexistent jamais. Céphalées, asthénie, insomnies. Syndrome du 14^e jour fonctionnel sans hémorragies.

Les règles : 2/30-35 sont peu abondantes. De nombreux caillots. Pas de dysménorrhée. Pas de pollakiurie.

Obstétrique. — Deux grossesses très euphoriques, améliorant les règles et l'état général. Accouchement normal, allaitement normal. Une fausse couche non provoquée.

Endocrinologie. Thyroïde. — Pas de constipation. Diarrhée cataméniale. Thermophobe, pas de troubles des phanères. Tempérament actif.

Examen. — Petites lèvres charnues, très développées, pigmentées. Gros col. pH : 4,4. Utérus gros. Seins normaux. Tubercules de Montgomery. A₅P₅G₅. Pilosité remontant sur la ligne blanche (depuis la deuxième grossesse). Poids : 40 kg. (— 6 kg.). Taille : 1,56 m.

Biopsie cyto-hormonale. — 24^e j/30 (Dilatation préalable du col nécessaire, avec sondes de Douay).

Faible transformation lutéinique et extrême densité glandulaire. Hyperplasie. Glycogène +.

Traitement. — Deux fois 10 mgr. de progestérone, un mois sur deux. Le troisième mois, disparition des céphalées, de l'*herpès*, de l'asthénie, de l'insomnie et des troubles neurotoniques. Par contre gonflement, poussée mammaire, syndrome du 14^e jour inchangés. On continue le traitement. En août, tous les signes ont disparu. La malade accuse « une amélioration considérable ». Persistance du mieux en janvier 1945, soit 9 mois après.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec herpès cataménial. Malgré l'aspect folliculino-lutéinique de l'endomètre, on obtient d'excellents résultats avec la progestérone. La muqueuse était en outre hyperplasiée.

Le *prurit vulvaire*, par contre, lorsqu'il est d'origine hormonale, semble lié à une insuffisance folliculinique, comme tend à le prouver les bons résultats que donne dans ce trouble la folliculine en injections ou en applications locales.

c) **Troubles vaso-moteurs.** — On a rattaché à l'hyperfolliculinie certains troubles vaso-moteurs tels que : érythro-cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud (G. Dreyfus, 376). Ce dernier auteur aurait même déclenché des crises par l'injection de folliculine. Langeron (602), par contre, s'il envisage la possibilité d'un trouble endocrinien, n'incrimine pas l'hyperfolliculinie. Vignes (1155) rapporte le cas d'une malade qui présentait le premier jour de ses règles de multiples varicosités faites de petites veines violettes, de 1/2 mm. de diamètre, tout disparaissait le deuxième jour des règles.

De même H. Zondek (1213) pense que certains troubles vaso-moteurs sont en rapports avec une hyperproduction de folliculine.

Personnellement, dans les cas où coexistent des troubles vaso-moteurs et une hyperfolliculinie, les troubles vaso-moteurs n'ont pas réagi au traitement comme le montre par exemple l'observation suivante.

OBS. XXII. — M^{me} T..., 39 ans, vient consulter en juin 1944 pour troubles vaso-moteurs et signes fonctionnels pré-menstruels qui, bien qu'existant depuis fort longtemps, se sont très accentués ces dernières années.

Antécédents. — Maladie de Bouillaud à l'âge de 15 ans. Appendicectomie. Salpingite en 1931.

Premières règles à 14 ans. Caractères sexuels secondaires apparus 2 ans auparavant. Règles 2-3/28 peu abondantes, sans caillots. Pollakiurie.

Syndrome hyperfolliculinique. — Signes fonctionnels pré-menstruels (5 jours avant). Gonflement abdominal, poussée mammaire, importants signes neurotoniques. Brûlures gastriques. Diarrhée cataméniale. Ces signes ne surviennent pas à tous les cycles mais sont très intenses lorsqu'ils surviennent. Angines pré-menstruelles fréquentes.

Syndrome du 14^e jour; pas d'hémorragies, mais tous les signes fonctionnels existent pendant un jour ou deux, y compris les brûlures gastriques.

Obstétrique. — Deux grossesses, non euphoriques. Trois fausses couches provoquées. Un curetage en 1930.

Endocrinologie. — Thyroïde : constipation, frilosité, asthénie matinale. Ongles cassants. M. B. : — 28 p. 100.

Examen. — 17^e jour. Petites lèvres normales. Légère ulcération de la lèvre antérieure du col. Toucher vaginal normal. A₃P₃GL₃. Pilosité sur les cuisses apparue depuis un an, de même qu'une pilosité de la ligne blanche.

Poids : 68 kg. (+ 10 kg.). Taille : 1,57 m.

Érythro-cyanose au niveau des mains et des chevilles. Cellulite au niveau des cuisses.

Biopsie cyto-hormonale. — 24^e j./28. État folliculinique intermédiaire. Glycogène : traces.

Traitement. — Progestérone 30 mgr. dans la deuxième moitié du cycle et extrait thyroïdien (10 cgr. par jour), légère amélioration le premier mois qui se poursuit les mois suivants. Au troisième mois du traitement les signes fonctionnels ont disparu de même que les signes d'insuffisance thyroïdienne. L'amélioration persiste en janvier 1945 sans qu'on ait eu de nouveau recours au traitement. *Les troubles vaso-moteurs*, par contre, sont peu améliorés.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique léger, avec signes d'insuffisance thyroïdienne. Amélioration par la progestérone et l'extrait thyroïdien.

Il y a un trouble vaso-moteur sur lequel nous voudrions dire quelques mots, c'est la *bouffée de chaleur*. Ce signe est rattaché unanimement à la carence folliculinique. C'est le trouble par excellence de la femme ménopausée. Disons tout de suite que la simple existence de bouffées de chaleur typiques chez une femme suffirait à éliminer le diagnostic d'hyperfolliculinie. Il y a une exception, c'est la bouffée de chaleur de la veille ou du premier jour des règles. Nous l'avons rencontrée quelquefois. Elle est alors le témoin d'une chute brutale du taux de folliculine qui met l'organisme en état de carence folliculinique. Elle ne présage rien en ce qui concerne le taux antérieur et n'indique donc en aucune façon une hyperfolliculinie antérieure. Elle est par contre le témoin à peu près certain d'une disparition complète totale et brutale de tous les signes fonctionnels pré-menstruels, lorsqu'il s'agit d'une hyperfolliculinie, et indique donc qu'on est en présence d'une hyperfolliculinie cyclique et non permanente.

L'observation suivante nous paraît assez typique à cet égard.

OBS. XII. — M^{me} M..., 32 ans, vient consulter en janvier 1944 pour dyspnée d'effort et troubles fonctionnels pré-menstruels depuis 3 ans. La dyspnée est à rattacher à des antécédents de rhumatisme articulaire aigu. Cette malade présente en effet une insuffisance mitrale avec éclat du premier bruit et éréthisme cardiaque.

Premières règles à 12 ans. 3/28. La croissance est stoppée.

La malade qui était très forte avant la puberté, maigrit de près de 10 kg. en quelques mois.

Signes fonctionnels pré-menstruels, survenant 8 jours avant les règles. Gonflement abdominal. Poussée mammaire douloureuse surtout au niveau du sein droit. Signes neurotoniques marqués. Douleurs abdominales et rénales. Il y a en outre, fait assez exceptionnel, *des bouffées de chaleur la veille des règles*.

Syndrome du 14^e jour : répétition des signes fonctionnels; pas d'hémorragies.

Les règles durent 1 à 3 jours tous les 28 jours mais sont de moins en moins abondantes. Dysménorrhée le premier jour.

Obstétrique. — Un garçon de 11 ans bien portant.

Ni fausse couche. Ni curettage.

Endocrinologie. — Rien à signaler.

Examen. — Petites lèvres de taille normale mais très pigmentées. Exocervicite (leucorrhée débutant 2 jours après les règles). pH : 5,8. Toucher vaginal normal. A₅P₅G₅. Seins de volume normal. Petite poussée de mammites à droite à chaque période pré-menstruelle. Pas de tubercules de Montgomery.

Biopsie cyto-hormonale. — 22^e j./28, le fragment prélevé est trop petit. Les quelques glandes qu'on peut voir sont petites et d'aspect folliculinique.

Traitement. — En dehors d'une médication cardiaque on ordonne pendant 2 mois une piqure de 10 mgr. de progestérone. Le 8^e jour avant les règles. Disparition de tous les signes pré-menstruels.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique et, semble-t-il, persistance de l'état folliculinique en période prémenstruelle. Amélioration par le traitement.

d) **Troubles divers.** — Il est fréquent de constater périodiquement des *enrouements*, des *voiles de la phonation*, ou de *véritables angines*. Nous l'avons recherché chez 11 de nos malades. Dans 7 cas nous avons eu une réponse positive.

Dans d'autres cas il s'agira de coryza, de phénomènes grippaux.

Ces corrélations entre la muqueuse nasale et le cycle sexuel ont été étudiées sur l'animal. On constate une hyperémie et un gonflement des muqueuses et des cornets pendant le cycle sexuel (Wright et Collip, 1197).

Ces auteurs estiment que la folliculine est la cause de ces phénomènes.

Il est d'ailleurs curieux de voir qu'inversement une stimulation de la muqueuse nasale est capable d'entraîner des troubles du cycle sexuel chez le rat ainsi que l'ont montré Shelesnyak et Rosen (1062).

On a signalé l'existence de nausées, des vomissements.

On a signalé comme manifestation de l'hyperfolliculinie un syndrome peu connu et à retentissement oculaire : l'*irido-cyclite pré-ménopausique*. Rivoire (990) en signale 3 cas. Voici d'ailleurs ce qu'il en dit : « On sait que Trousseau a donné ce nom à une forme particulière d'irido-cyclite à rechutes, qui s'observe chez la femme dans les années précédant l'apparition de la ménopause. Les trois malades étudiées par nous, à peu près superposables d'ailleurs, avaient toutes trois des crises d'irido-cyclite avec glaucome secondaire, une fibromatose diffuse et une augmentation considérable de l'excrétion urinaire de folliculine (dans un cas, malgré une hystérectomie sans ovariectomie). Chez deux de ces malades, la biopsie ou l'examen de l'endomètre après extirpation du fibrome révélèrent l'existence d'une muqueuse du type folliculinique. Ces trois malades virent disparaître leurs troubles oculaires, leur excrétion excessive de folliculine et même leur fibrome (sauf, évidemment, chez la malade qui subit une hystérectomie), à la suite d'un traitement par de fortes doses de lutéine. Ces trois observations très convaincantes rendent extrême-

ment probable la réalité de l'origine hyperfolliculinique de certaines irido-cyclites récidivantes de la femme ».

On a voulu rattacher à l'hyperfolliculinie *certaines fièvres pré-menstruelles*.

L'hyperthermie pré-menstruelle est connue depuis longtemps. Trousseau (1131) avait isolé une « fièvre ménorrhagique ». Hovelacque (597), en 1921, y a consacré une thèse importante. Mryczko (855) dans sa thèse distingue :

- une fièvre pré-menstruelle, la plus fréquente ;
- une fièvre menstruelle exceptionnelle ;
- une fièvre ovulaire ;
- une fièvre ovulaire et pré-menstruelle ;
- une fièvre ovarienne continue.

Mais l'action hypothermisante de la folliculine est notée par cet auteur.

Cette température qui débute après l'ovulation et qui oscille entre 37° et 38°, mais ne dépasse guère 38°, 38°2, a été rattaché par certains auteurs à l'hyperfolliculinie (Thévenin, 1118 ; Puech, 973). Hamburger (545) constate qu'il y a hyperfolliculinurie lors de l'hyperthermie, mais note en même temps l'effet bienfaisant des injections de folliculine « hormone hypothermisante ». Personnellement nous n'avons pas trouvé de fièvres pré-menstruelles chez nos hyperfolliculiniques, sauf dans un cas (obs. XIV, p. 295).

En fait il ne semble pas que ces fièvres soient une manifestation de l'hyperfolliculinie. Les travaux de Mocquot, de Palmer, et de leurs collaborateurs (828, 928, 929), Medvedeff-Chaillet (800), Marcille (775), Grevelinek (530) ont montré au contraire que cette élévation de la température était un signe d'activité progestinique. La température au cours du cycle reste inférieure à 37° dans les 16 premiers jour et devient supérieure à 37° ensuite et jusqu'à la menstruation. Expérimentalement d'ailleurs, l'injection de 5 mgr. de folliculine fait baisser la température ; 10 mgr. de progestérone au contraire la font monter (Mocquot et Palmer, 828). Récemment aux États-Unis, Tompkins (1127) aboutit à des conclusions analogues.

Toutefois, si la folliculine ne semble pas hyperthermisante, on peut se demander si par la congestion locale qu'elle entraîne, elle ne serait pas capable de créer une augmentation de la fièvre locale. Or la température rectale ou vaginale n'est-elle pas précisément dans ces cas une température locale ?

Le Dr Ferrier, dans son service, a fréquemment constaté une dissociation entre la température locale et buccale, c'est-à-dire qu'à une température buccale normale, correspondait une température rectale augmentée ; ce qui tendrait à prouver que l'augmentation de la température rectale ne correspondrait pas nécessairement à une augmentation de la température centrale.

Enfin certaines observations semblent en opposition avec la théorie

de l'école de Broca. C'est ainsi que Dreyfus, Mativat et Wimpfen (379) rapportent le cas d'une femme présentant une fièvre continue à 38° et chez qui la folliculine injectée à hautes doses aurait élevé la courbe thermique alors que les injections de corps jaune auraient fait tomber la fièvre.

Tous ces faits sont, comme on peut s'en rendre compte, assez contradictoires et cela nous incite, tout en admettant en principe les conclusions de Palmer, à faire quelques réserves. Il semble, en effet, que le mécanisme intime de ces fièvres périodiques nous échappe en partie.

Nous signalerons pour mémoire quelques cas d'*oto-spongiose* que nous avons eu l'occasion de voir aux fins d'examen endocrinien. Dans trois cas, nous n'avons rien relevé d'anormal à l'interrogatoire, ni à la biopsie cyto-hormonale.

Dans un cas (obs. V) nous avons trouvé une symptomatologie pré-menstruelle assez nette, et une absence de transformation lutéinique de la muqueuse utérine dans les jours précédant les règles. On peut voir dans le détail de cette observation que si l'amélioration des signes fonctionnels par le traitement est assez nette, les résultats sur l'*oto-spongiose* sont extrêmement peu concluants, et ne permettent absolument pas d'établir un rapport entre cette affection et l'*hyperfolliculinie*.

Obs. V. — M^{me} F..., 38 ans, sans profession, est envoyée par le D^r Beaudoin, pour *oto-spongiose* datant d'une quinzaine d'années et s'accompagnant de troubles fonctionnels pré-menstruels. La surdité s'accroît nettement en même temps qu'apparaissent les troubles, c'est-à-dire quelques jours avant les règles.

Syndrome hyperfolliculinique. — Poussée mammaire très douloureuse; gonflement abdominal; signes neurotoniques. Pas de syndrome du 14^e jour. Règles 5/28 abondantes. Dysménorrhée importante le premier jour. Pas de pollakiurie.

Obstétrique. — Pas de grossesses. Mesures prophylactiques. Pas de fausse couche. Rien à signaler d'un point de vue endocrinien.

Examen. — Normal. Poids : 52 kg. Taille : 1,60 m.

B. C. H. 20^e j./28. *Aspect folliculinique persistant*. Pas de glycogène.

Traitement. — La progestérone (80 mgr.) ne donne aucune amélioration. De même l'extrait anti-hypophysaire.

Par contre l'hormone mâle fait disparaître les signes fonctionnels pré-menstruels et améliore l'audition.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique léger. *Oto-spongiose*. Aspect folliculinique persistant en période pré-menstruelle. Amélioration par l'hormone mâle.

Il en est de même des *crises d'épilepsie*.

Récemment, Colomb et Bernard (240) ont précisé la question. Il est certain qu'il y a des rapports entre l'apparition, la fréquence des crises épileptiques et le fonctionnement ovarien. Mais rien ne permet de supposer que l'*hyperfolliculinie* joue un rôle particulier.

CHAPITRE V

LES SIGNES DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE

Nous venons de voir la symptomatologie hyperfolliculinique proprement dite, c'est-à-dire les troubles que la surcharge en œstrogènes provoque *directement* au niveau des récepteurs.

Il nous reste à étudier les troubles que provoque *indirectement* cette surcharge en œstrogènes, par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Ces troubles pourront se manifester au niveau de toutes les glandes que commande l'hypophyse, c'est-à-dire que toutes les sécrétions hormonales anté-hypophysaires pourront être touchées.

Cette dysharmonie hypophyso-ovarienne est caractérisée d'une part par des phénomènes généraux d'inhibition hypophysaire (antagonisme hypophyso-ovarien) ; et d'autre part, par une fluctuation de ces phénomènes au cours du cycle. En effet, à moins d'envisager une hyperproduction permanente de folliculine, ce qui est rare et ne se rencontre que dans des lésions organiques de l'ovaire, il y aura des variations dans l'hyperfolliculinie, variations qui suivront sensiblement la courbe physiologique des œstrogènes dans le sang. Nous avons d'ailleurs déjà dit (p. 128) que d'un point de vue fonctionnel l'hyperfolliculinie était inconcevable à l'état pur.

Aussi, suivant la période du cycle, suivant qu'on sera dans la phase pré-menstruelle correspondant à une folliculinémie élevée, ou dans la phase post-menstruelle correspondant à une folliculinémie basse, on assistera à des phénomènes d'inhibition ou de libération hypophysaire.

1° Troubles thyroïdiens.

La thyroïde reçoit son impulsion de l'hypophyse par l'intermédiaire de la thyro-stimuline ; et expérimentalement on peut provoquer chez l'animal des lésions du type hyper ou hypothyroïdien suivant qu'on provoque un hyper ou un hypopituitarisme. Ces faits ont été amplement démontrés par M. Aron et ses collaborateurs (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

Suivant que l'hyperfolliculinie est plus ou moins intense et plus

ou moins permanente nous devons donc nous attendre à rencontrer des signes plus ou moins marqués d'hypothyroïdisme, conséquence de l'hypopituitarisme réactionnel.

C'est ce qui se passe en pratique.

Chez 70 p. 100 de nos malades, en effet, nous avons constaté des signes d'insuffisance thyroïdienne.

On peut noter un certain embonpoint qui se manifeste au niveau de la face par un aspect un peu lunaire. La constipation est de règle, mais sujette parfois à des fluctuations. Ces malades sont souvent asthénisées, pouvant faire un effort s'il le faut, mais ayant du mal à se mettre en train. Il leur est pénible de se lever le matin. Les signes pourront paraître en opposition avec les troubles neurotoniques que nous avons signalé à la période pré-menstruelle. Ceux-ci nous paraissent dus à une perturbation du système nerveux végétatif et à distinguer de ceux-là qui sont thyroïdiens.

Nous avons souvent constaté des troubles des phanères : ongles qui se cassent ou qui se dédoublent ; cheveux qui ont tendance à tomber, qui sont plus secs, moins soyeux. Une de nos malades (obs. IX, p. 297) à la suite du traitement par la progestérone en dehors de tout extrait thyroïdien, a pu nous dire que tout son entourage (y compris sa coiffeuse !) avait été étonné de voir ses cheveux devenir plus brillants et plus soyeux.

Ces malades sont le plus souvent d'un tempérament un peu passif et nonchalant.

Elles ont avec une particulière fréquence des troubles vaso-moteurs au niveau des extrémités : érythro-cyanose, engelures, syndrome de Raynaud.

Le métabolisme de base est en général abaissé, mais dans des proportions minimales et dépassant rarement 20 p. 100, c'est-à-dire que seul, ce métabolisme ne permettrait absolument pas de conclure à une insuffisance thyroïdienne.

Dans l'hyperplasie glandulo-kystique et dans les ménorragies fonctionnelles on a signalé l'abaissement du métabolisme (Burch, 149 ; Bram, 123 ; Carrison, 193).

Les 30 p. 100 restant étaient des femmes qui paraissaient avoir une thyroïde normale.

Dans quelques cas nous avons rencontré des signes d'hyperthyroïdisme légers.

Ainsi dans la majorité des cas il semble y avoir une certaine hypothyroïdie, due à un défaut d'excitation hypophysaire. Dans d'autres, moins nombreux, l'excitation est normale, voire supérieure à la normale.

Tout est une question de degré entre le fonctionnement hypophysaire et ovarien. Supposons un fonctionnement hypophysaire normal. L'hyperfolliculinie est suffisante pour inhiber l'hypophyse et entraîner des signes d'hypothyroïdie.

Supposons une hypophyse qui a tendance à fonctionner trop ; l'hyperfolliculinie, si elle est légère, pourra ne pas être suffisante pour inhiber cette hypophyse.

Il y a en somme « une lutte permanente entre l'hypophyse et l'ovaire » (Ferrier, 434). En principe, dans l'hyperfolliculinie l'ovaire est le plus fort, mais il peut arriver que la lutte soit indécise.

Cette notion de lutte correspond si bien à la réalité qu'au cours d'un même cycle menstruel il y a des fluctuations dans le fonctionnement thyroïdien. Certes, les malades ne passent pas d'un tableau de myxœdème à un tableau de Basedow, mais certains signes cli-

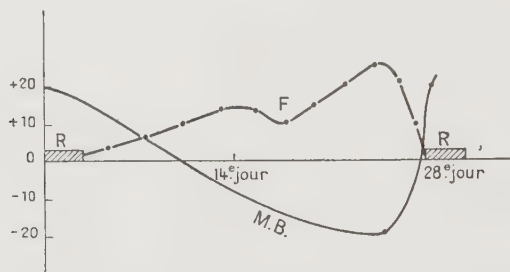


FIG. 18. — Variations du métabolisme de base au cours du cycle menstruel, telles qu'on peut les observer chez certaines femmes.

Noter l'opposition entre cette courbe et celle représentant les variations du taux de folliculine.

niques d'une part, et le métabolisme basal d'autre part, subissent très nettement des variations. Il est très fréquent, par exemple, que pendant les règles la constipation fasse place à de la diarrhée ou tout au moins à une augmentation nette du transit intestinal. Il est non moins fréquent qu'à la nonchalance, à l'inaction, à l'asthénie de la période pré-menstruelle, succède une ère post-menstruelle de plus grande activité, de sensation de mieux-être.

Le métabolisme basal, comme nous l'avons dit, est trop faible, en valeur absolue, pour qu'on puisse en tirer des conclusions. Il devient par contre beaucoup plus significatif quand on note ses fluctuations au cours du cycle. Ainsi que le fait remarquer Ferrier (434) et ainsi que nous avons pu le constater dans son service, si l'on fait des métabolismes régulièrement tous les deux jours chez une même malade on constate des variations qui suivent d'une façon saisissante les variations du taux de la folliculine. Il s'élève dans la période post-menstruelle, oscillant autour de chiffres pouvant aller de plus de 20 p. 100 à moins de 20 p. 100.

Dans la période A (fig. 18) : taux bas de folliculine ; il y a libération hypophysaire et indirectement thyroïdienne.

Dans la période B : inhibition progressive de l'hypophyse et indirectement de la thyroïde.

2^o Troubles parathyroïdiens.

Y a-t-il des signes d'insuffisance parathyroïdienne dans l'hyperfolliculinie ? Ce qui se produit pour la thyroïde se produit-il pour la parathyroïde ?

Cela semble vraisemblable mais reste évidemment dans le domaine de l'hypothèse. Les signes cliniques et biologiques renseignant sur le fonctionnement de la parathyroïde sont extrêmement frustes.

On a pu constater chez un certain nombre d'hyperfolliculiniques des troubles du métabolisme du calcium et de l'activité phosphatase du sérum, ainsi que l'existence d'un signe de Chvostek (Ferrier, 434). Dans un seul cas Ferrier a constaté un syndrome indiscutable d'insuffisance parathyroïdienne chez une hyperfolliculinique porteuse d'un fibrome et d'un goitre nodulaire. Cette malade présentait un signe de Trousseau et une calcémie à 0,80 gr.

On ne peut évidemment tirer des arguments d'un seul cas, et il faut donc rester sur une prudente réserve quant au retentissement parathyroïdien de l'hyperfolliculinie.

3^o Troubles surrénaliens.

Comme la thyroïde, la surrénale reçoit une impulsion hypophysaire par l'intermédiaire d'une hormone surrénalotrope (Collip, Anderson et Thomson, 239).

L'inhibition hypophysaire est-elle pour cela capable de retentir sur la surrénale ?

Là encore nous sommes dans le domaine de l'hypothèse, car nous ne possédons aucun moyen de déceler l'insuffisance surrénalienne fruste.

L'asthénie pré-menstruelle que nous avons rencontrée chez beaucoup de nos malades nous semble plus relever de la thyroïde que la surrénale. L'asthénie surrénalienne est en effet une asthénie qui est la conséquence d'une fatigabilité musculaire rapide, et qui aboutit rapidement à l'impossibilité d'effectuer un effort. L'asthénie hypothyroïdienne ne relève pas d'une impossibilité à l'effort mais d'une difficulté de mise en route. L'effort étant commencé, le thyroïdien a la force suffisante pour le continuer.

Or les hyperfolliculiniques semblent se ranger dans cette deuxième catégorie.

Quant à la T. A., elle ne permet absolument pas de tirer de con-

clusions. Plutôt basse (10 1/2-11 de maxima) elle est souvent normale.

Ce n'est donc que lorsque la biologie nous offrira des moyens d'évaluer d'une façon sûre le fonctionnement des diverses endocrines que nous pourrions être renseignés sur les répercussions endocriniennes de l'hyperfolliculinie.

Nous sommes toutefois convaincus que le mécanisme d'action que nous avons exposé à propos de la thyroïde s'avèrera exact pour les autres glandes.

4^o Troubles hypophysaires proprement dits.

L'hypophysé ou plutôt la post-hypophyse par l'intermédiaire de son hormone ocytotique commande la musculature utérine et végétative d'une part, et la tonicité ligamentaire d'autre part.

Par ailleurs, l'hypophyse et les centres infundibulo-tubériens jouent très certainement un rôle dans le métabolisme de l'eau.

Il n'est donc pas étonnant de constater que l'hyperfonctionnement ovarien, par son retentissement sur l'hypophyse, entraîne des troubles dans ces deux domaines.

a) Phénomènes cliniques relevant d'un trouble de fonctionnement de l'hormone ocytotique. — 1^o *TONUS UTÉRIN.* — D'un point de vue physiologique on sait que l'hormone ocytotique commande les contractions utérines, et qu'elle joue à ce titre un rôle fondamental dans l'accouchement.

D'un point de vue expérimental, d'autre part, il a été démontré que la folliculine à hautes doses détermine une inhibition des contractions spontanées des cornes utérines en neutralisant les effets de la post-hypophyse. Donnet (365) en particulier a récemment insisté sur le pouvoir inhibiteur de la folliculine sur le fonctionnement post-hypophysaire ⁽¹⁾.

Cliniquement l'hyperfolliculinie provoque-t-elle les mêmes phénomènes et l'accouchement des malades antérieurement hyperfolliculiniques est-il plus long et plus pénible que normalement ?

(1) En fait nous simplifions beaucoup cette question car elle est extrêmement complexe et discutée dans ses détails; en effet :

1^o les résultats varient suivant les expérimentateurs en fonction de la dose employée (doses excitatrices ou inhibitrices);

2^o indépendamment de l'action de la folliculine sur l'hypophyse, la folliculine intervient localement dans la réceptivité de l'utérus à la post-hypophyse.

Mais si nous passons sur ces faits qu'on trouvera exposés en détail dans la thèse de Simonnet (1069), c'est que les fortes doses de folliculine et leur action inhibitrice sur l'hypophyse est admise par tous les auteurs, et que c'est le seul point qui nous intéresse ici.

Il est difficile de répondre car on ne sait pas ce que devient l'hyperfolliculinie pendant la grossesse. Le taux considérable des substances œstrogènes pendant la grossesse est-il neutralisé par le taux parallèle de la progestérone. L'hyperfolliculinie antérieure modifie-t-elle le rapport $\frac{F}{P}$ de la grossesse ? Nous n'en savons rien.

Quoi qu'il en soit, « observer l'atonie utérine chez ces malades, paraît, d'après l'interrogatoire, extrêmement fréquent » (Ferrier, 434).

Chez nos malades nous avons souvent omis de demander des précisions sur la façon dont s'était passé l'accouchement. Nous l'avons fait chez cinq d'entre elles. Trois fois l'accouchement fut un peu long mais sensiblement normal (obs. VI ; X ; XIX). Deux fois il fut franchement anormal. Notre malade n° I qui devint enceinte à la suite du traitement lutéinique eut des douleurs qui durèrent trois jours par suite d'une mauvaise dilatation du col.

Notre malade n° XX souffrit 36 heures, au premier accouchement, et ne fut accouchée qu'au forceps au deuxième, malgré un bassin normal.

Ces cas sont trop limités pour prouver quelque chose. Il serait intéressant que les accoucheurs recherchent systématiquement une hyperfolliculinie (antérieure à la grossesse, évidemment) chez les femmes présentant une inertie utérine. Nous sommes persuadés qu'ils en trouveraient beaucoup.

2° *TONUS DES MUSCLES DE LA VIE VÉGÉTATIVE.* — Le rôle de l'hypophyse sur le tonus des muscles de la vie végétative et même des sécrétions de différents viscères est maintenant démontré.

SUR L'ESTOMAC, la post-hypophyse a une action inhibitrice sur la sécrétion gastrique et une *action stimulante sur la motricité de l'estomac* (Schoendube et Kalk, 1025).

D'un point de vue clinique, Pankart et Hopkins notent à la radioscopie, après injection de post-hypophyse, d'abord un abaissement puis un renforcement des mouvements gastriques.

Sur l'intestin, le foie et le pancréas les expérimentations sont peu nombreuses et peu démonstratives.

VÉSICULE BILIAIRE. — Par contre, Chiray, Lebon et Callegari (212) ont obtenu dès 1926, par des injections de post-hypophyse, « des contractions vésiculaires relativement rapides, durables et persistantes ».

Kalk et Schoendube (1025) ont constaté que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de post-hypophyse est rapidement suivie d'une évacuation complète du réservoir biliaire et ils qualifient ce phénomène de « réflexe pituitaire de la vésicule ». La folliculine, d'autre part, aurait une action directe sur la vésicule en diminuant sa motricité (Loeper, Lemaire et Tanzin, 755).

D'un point de vue clinique les résultats surprenants obtenus dans certains syndromes digestifs par les hormones sexuelles prouvent surabondamment qu'en dehors de l'action pharmacodynamique certaine de ces hormones, celles-ci interviennent surtout indirectement en modifiant le fonctionnement hypophysaire.

Prenons un exemple. Nous venons de voir que la post-hypophyse avait une action stimulante sur les contractions vésiculaires, premier fait. Dans le syndrome de cholécystatonie, Chiray et ses coll. (216) ont souvent constaté des signes d'hyperfolliculinie, deuxième fait.

Enfin troisième fait, la testostérone donne le plus souvent des résultats remarquables dans la cholécystatonie.

Ces faits ne s'éclairent-ils pas d'une façon singulière en faisant jouer la dysharmonie hypophyso-ovarienne ?

1° L'hyperfolliculinie entraîne une inhibition hypophysaire et de l'hormone ocytotique. Conséquence : cholécystatonie.

2° Vient-on freiner la surcharge en œstrogènes par de l'hormone mâle qu'il se produit une libération hypophysaire et que l'hormone ocytotique fonctionne de nouveau normalement.

Certes ceci n'est qu'un schéma, certes d'autres phénomènes interviennent, le terrain en particulier, car l'inhibition hypophysaire ne se traduit pas systématiquement sur tous les récepteurs hypophysaires mais dans ses grandes lignes ce mécanisme, cette lutte perpétuelle hypophyso-ovarienne (de même d'ailleurs, mais à un degré moindre que l'antagonisme entre l'hypophyse et toutes les endocrines) est certainement à la base de la plupart des syndromes endocriniens, et dépasse singulièrement le cadre de l'hyperfolliculinie.

Nous avons pu constater chez nos malades des troubles digestifs dans 88 p. 100 des cas. Ces troubles étaient nettement à prédominance pré et intermenstruelle, correspondant aux deux poussées hyperfolliculiniques du cycle. Ils consistaient principalement en troubles de ptose, tels que sensation de ballonnement et de lourdeur post-prandiale s'accompagnant de somnolence. Ces signes ont d'ailleurs été rattachés depuis longtemps à l'insuffisance hypophysaire par Léopold Lévy (732).

De même un interrogatoire soigneux nous a souvent permis de noter des variations de l'appétit au cours du cycle, les périodes d'inappétence correspondant aux poussées hyperfolliculiniques.

Peut-être pensera-t-on que centré sur la notion de dysharmonie hypophyso-ovarienne, nous avons laissé libre cours à notre imagination, et exagéré sinon inventé, des signes apparemment banaux. Pourtant, cliniquement on a pu prouver ces variations de la ptose au cours du cycle.

Poursuivant les travaux de Pankart et Hopkins, Ferrier et Arraud (433) ont examiné systématiquement un certain nombre d'hyperfolliculinie à la radioscopie, au cours du cycle, et leurs constatations

correspondent parfaitement aux données cliniques dont nous venons de parler.

Ces auteurs ont en effet constaté que suivant la période du cycle menstruel la hauteur du bas-fond stomacal (repérée après injection de baryte et par rapport à la ligne bi-iliaque) variait dans des proportions considérables, les écarts atteignant *jusqu'à 7 cm.*

Et l'on peut voir sur la figure 19 que l'allure de la courbe de ces variations que nous reproduisons d'après le travail de Ferrier et Arraud est sensiblement parallèle à la courbe de la folliculinémie

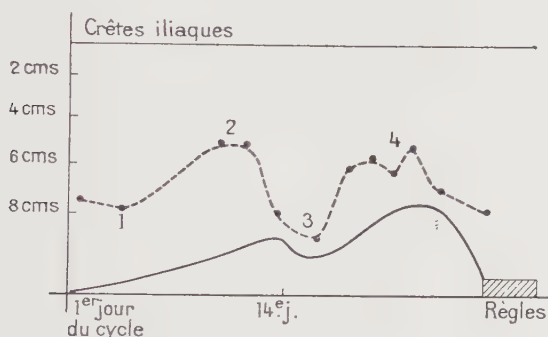


FIG. 19. — Variations de hauteur du bas-fond stomacal par rapport aux crêtes iliaques (en pointillé) ou cours du cycle menstruel.

En trait plein est figurée la courbe de la folliculinémie. Noter le parallélisme de ces deux courbes.

que nous surajoutons. Aux deux maxima de la folliculinémie, c'est-à-dire aux deux maxima de l'inhibition hypophysaire correspond la ptose maxima du bas-fond stomacal.

3° *TONICITÉ LIGAMENTAIRE.* — L'action de la post-hypophyse sur les muscles de la vie végétative s'étend aux ligaments et si l'expérimentation n'a pas, à notre connaissance, précisé cette action, la simple clinique la met facilement en évidence.

Léopold Lévi rangeait déjà la laxité ligamentaire dans l'insuffisance hypophysaire. « L'hyperdistensibilité ligamenteuse de l'hypopituitarisme, disait-il, se traduit par une flexibilité extrême des doigts, en particulier du pouce, qui coïncide avec le pied plat, la torsion facile des chevilles, les attitudes acrobatiques, la tendance aux ptoses et à la distension de l'estomac » (722).

Chez nos malades nous avons constaté une hyperlaxité ligamentaire dans 13 cas (torsion fréquente des chevilles, mais sans entorse, hyperlaxité au niveau des doigts). Dans 3 cas cette hyperlaxité dis-

parut après le traitement. Dans 7 cas nous avons trouvé une laxité qui nous a semblé normale.

De nombreux auteurs ont signalé des modifications de la laxité ligamentaire en général et de la voûte plantaire en particulier, dans divers syndromes endocriniens, mais sans approfondir la question. Il semble que ce soit Ferrier (431) qui ait, le premier, précisé des modifications, et leurs rapports avec le couple hypophyso-ovarien. Nous ferons de larges emprunts à sa communication et aux connaissances que nous avons acquises à ce sujet dans son service.

On constate que la voûte plantaire n'est pas toujours semblable à elle-même au cours du cycle menstruel et en prenant des empreintes

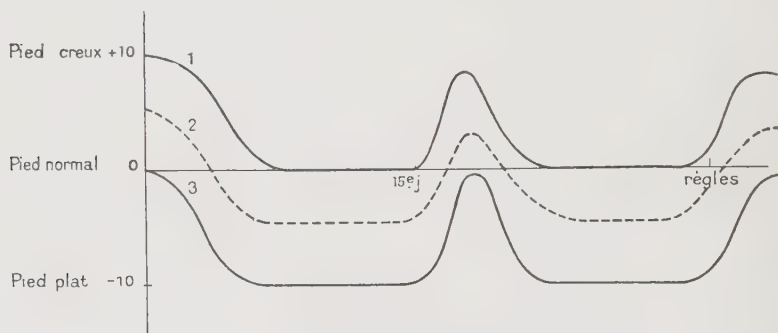


FIG. 20. — Variations de la tonicité de la voûte plantaire au cours du cycle menstruel (voir les explications dans le texte) (d'après FERRIER).

plantaires tous les jours au cours du cycle on peut mettre en évidence cette variation du tonus ligamentaire.

Pour prendre ces empreintes le procédé le plus pratique est le suivant : on saupoudre de talc une feuille de papier noir ; le sujet met le pied sur la feuille de papier en y faisant reposer tout le poids de son corps. On enlève le surplus de talc et l'empreinte plantaire subsiste en blanc sur fond noir. Les empreintes ainsi obtenues sont fixées en vaporisant à leur surface du fixatif à fusain.

Chez les sujets normaux, les variations du taux de folliculine ne semblent pas suffisantes pour qu'on observe des modifications sensibles des empreintes plantaires. Par contre, chez les hyperfolliculiniques, on constate des modifications importantes.

On peut les schématiser ainsi :

Il y a hypertonicité ligamentaire, c'est-à-dire tendance au pied creux vers le 15^e jour et au moment des règles et des jours suivants.

Suivant l'état de tonicité primitif si l'on peut dire, le tonus ligamentaire sera plus ou moins marqué en valeur absolue mais l'allure de la courbe ne variera pas.

Ceci est schématisé sur la figure 20.

On y voit trois courbes. Dans la courbe 1, qui peut correspondre à un pied naturellement très cambré, les variations oscillent entre +10 et 0, c'est-à-dire que la phase d'hypertonie se traduit par un pied creux au maximum, et celle d'hypotonie se traduit par un pied normal. Dans la courbe 3, qui correspond à un pied naturellement très peu cambré, la phase d'hypertonie se traduit par un pied normal, celle d'hypotonie par un pied plat. La courbe 2 représente un type intermédiaire.

Tels sont les aspects rencontrés les plus fréquemment.

L'inhibition de l'hypophyse, de la post-hypophyse en particulier, par les poussées d'hyperfolliculinie, permet d'interpréter ces faits.

Ces périodes du cycle où le taux des substances oestrogènes est particulièrement élevé, c'est-à-dire les périodes pré-ovulatoire et pré-menstruelle correspondent à une inhibition hypophysaire et à la constatation d'une hypotonie ligamentaire. Celles au contraire où se produit une chute de ce taux et qui correspondent à une libération hypophysaire coïncident avec une hypertonie ligamentaire et à un redressement de la voûte.

« Les redressements observés coïncident donc avec l'activité hypophysaire ; les affaissements avec l'activité ovarienne » (Ferrier, 431).

Mais parfois on constate des variations paradoxales. C'est ainsi que dans un cas Ferrier (431) a constaté une courbe inverse des précédentes, les règles provoquant un aplatissement au lieu d'un redressement, comme si un autre facteur intervenait à ce moment pour inhiber l'hypophyse. Dans d'autres cas on constate des variations de grande amplitude sur la normale, mais qui sont d'une intensité égale pendant toute la durée du cycle.

Dans trois cas d'aménorrhée de longue date, où l'on ne notait aucune variation appréciable de la voûte plantaire au cours de plusieurs cycles, l'injection de 600 U. de progestérone provoque le soir même un affaissement net de la voûte.

On sait d'autre part que pendant la grossesse se produit un relâchement de la symphyse pubienne qu'on rattache à l'action du corps jaune.

On sait enfin que la grossesse chez l'animal entraîne un aplatissement des pattes, à tel point que les chasseurs avertis peuvent savoir, aux empreintes de l'animal qu'ils poursuivent, s'ils ont affaire à une bête pleine ou pas.

Comment agit le corps jaune dans tous ces cas ? Il est bien difficile de le savoir.

En résumé, si le mécanisme que nous avons invoqué explique la majorité des variations observées, il faut bien reconnaître qu'il ne les explique pas toutes et que d'autres facteurs, en particulier l'intervention du corps jaune, jouent certainement un rôle ; rôle qu'il est difficile de préciser dans l'état actuel de nos connaissances.

CHAPITRE VI

ROLE DE L'HYPERFOLLICULINIE ET DE LA DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE DANS LES TROUBLES DU MÉTABOLISME DE L'EAU

Nous avons vu que les troubles du mouvement de l'eau manquaient rarement dans l'hyperfolliculinie et qu'ils pouvaient même devenir considérables. Ces troubles, d'autre part, semblent essentiellement cycliques, au moins dans la majorité des cas, apparaissant avant les règles pour disparaître avec celles-ci. Quel est leur mécanisme, quelle est la part qui revient à l'hyperfolliculinie proprement dite et celle qui revient à d'autres troubles neuro-endocriniens, telle est la question que nous voudrions, non pas résoudre, mais essayer d'éclaircir.

Les mouvements de l'eau dans l'organisme.

Il nous faut d'abord donner quelques précisions sur le métabolisme de l'eau dans l'organisme en général.

Nous serons aussi bref et aussi schématique que possible.

a) **Répartition.** — L'eau du corps se répartit entre le plasma, les tissus interstitiels et les cellules elles-mêmes. On peut actuellement mesurer avec assez de précision chacun de ces trois volumes.

1° *Le volume du plasma* se mesure à l'aide d'une substance colorante qu'on injecte dans la circulation et qui y reste. Il n'y a plus qu'à mesurer sa dilution pour avoir le volume du plasma. On peut employer le rouge vital, le rouge Congo, ou mieux le bleu Chicago 6 B comme le préconisent Cachera et Barbier (176).

2° *L'évaluation du volume des liquides interstitiels* est plus récente. Les travaux de Crandall et Anderson (301) complétés par ceux de

Lavietes et ses coll. (705) montrèrent que le rhododate ou sulfocyanate de sodium injecté dans la circulation, diffusait dans les liquides extra-cellulaires d'une façon élective, ce qui permettait donc de mesurer leur volume.

Mais les liquides extra-cellulaires comprennent eux-mêmes le plasma et les liquides interstitiels.

Cachera et Barbier (176) par leur méthode jumelée au bleu Chicago et au rhododate de sodium qui leur permettait de mesurer avec précision le volume du plasma et le volume des liquides extra-cellulaires, établirent de ce fait avec non moins de précision le volume des liquides interstitiels par une simple soustraction :

Liquides extra-cellulaires — plasma = liquides interstitiels.

3° *L'évaluation des liquides intracellulaires* est d'un usage moins courant, pour deux raisons.

D'une part parce qu'il faut de grosses perturbations pour que l'eau intracellulaire varie.

Elle est en effet assez fixe et ses variations, lorsqu'elles se produisent, ne se font qu'avec une extrême lenteur.

D'autre part, son évaluation, d'après la méthode Harrison, Darrow et Yannett (550) est assez délicate.

En pratique, l'évaluation du volume du plasma et des liquides interstitiels est amplement suffisante pour avoir une idée suffisamment précise des variations de l'eau dans l'organisme.

Chez l'adulte normal, Cachera et Barbier (172) donnent les valeurs suivantes :

Liquides extra-cellulaires	22 p. 100 du poids du corps
Liquides intra-cellulaires.....	44 » »

Les liquides extra-cellulaires se répartissent comme suit :

Plasma	5 p. 100 du poids du corps
Liquides interstitiels.....	17 » »

b) *Les migrations.* — Mais ces volumes sont sujets à des variations constantes puisqu'il se fait des échanges constants entre le plasma et les liquides interstitiels et à un degré moindre entre ceux-ci et les liquides intracellulaires.

De multiples facteurs interviennent. Nous les résumerons :

α) La pression hydrostatique.

β) L'équilibre minéral. Pendant longtemps on a fait jouer le rôle principal à l'ion Cl (Widal).

A la lumière de ce qui se passe dans la maladie d'Addison, on sait maintenant que c'est l'ion Na et non l'ion Cl.

γ) Les protéines et la pression osmotique.

Selon que la pression capillaire l'emporte sur la pression osmotique des protéines (pression onkotique), ou, au contraire, lui est

inférieure, le liquide filtrera du sang vers les tissus ou des tissus vers le sang.

δ) L'équilibre acide-base. Lorsque le pH a tendance à s'acidifier, les tissus voient croître leur capacité d'hydratation (Fisher). Mais certains œdèmes peuvent aussi relever d'une hyperalcalinité.

ε) Enfin le cholestérol tissulaire favorise l'hydropexie. Aussi l'imbibition tissulaire sera-t-elle d'autant plus importante que le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$ sera plus grand (Mayer et Schaeffer).

Nous nous excusons de cette parenthèse mais ces actions sur la diffusion et les échanges liquidiens dans l'organisme vont nous permettre de placer dans son cadre exact le rôle joué par la surcharge en substances œstrogènes dans les troubles de l'eau. Comme le fait remarquer Cachera dans un récent article (172) il faut distinguer la cause première et le mécanisme proprement dit dans les perturbations hydriques.

Et si dans certains cas, cause première et mécanisme ne font qu'un, par exemple, dans les syndromes qui modifient mécaniquement les facteurs déclanchant les mouvements de l'eau (pression hydrostatique, équilibre minéral, protéidémie, pH sanguin) comme des vomissements répétés, une dysenterie sévère, etc... ; dans d'autres cas au contraire, et ce sont les plus fréquents, la cause première est hormonale ou neuro-hormonale ; et comme nous le verrons le processus par lequel agissent les hormones sur l'équilibre physico-chimique du sang et des tissus nous échappe en grande partie.

Nous allons voir d'abord, et sans préjuger de leur mécanisme d'action, la part de l'hyperfolliculinie et des autres troubles hormonaux dans la rétention de l'eau.

Nous verrons ensuite le rôle que peut jouer l'hyperfolliculinie dans ces autres perturbations hormonales (par suite de la dysharmonie hypophyso-ovarienne) et la façon dont ces « causes premières » déclanchent l'hydropexie tissulaire.

Enfin, inversement nous verrons l'influence de la rétention de l'eau sur le fonctionnement ovarien et les problèmes qu'elle pose.

Les causes premières de la rétention de l'eau dans l'organisme.

Nous entendons par causes premières, les causes neuro-hormonales qui, par un mécanisme que nous laisserons de côté pour le moment, sont susceptibles de mettre en branle un ou plusieurs des facteurs physico-chimiques qui agissent directement sur les migrations de l'eau dans l'organisme. Nous verrons successivement le rôle de l'hyperfolliculinie, de la région hypophyso-thalamique, de la thyroïde, de la surrénale.

Rôle des substances œstrogènes et de l'hyperfolliculinie. —

Cliniquement deux faits au moins témoignent du rôle que jouent les substances œstrogènes dans la rétention de l'eau.

1° L'augmentation de poids au moment des règles et les troubles qu'elle entraîne. Il ne peut s'agir d'un engraissement véritable étant donné la rapidité avec laquelle ces phénomènes apparaissent et disparaissent. D'autre part la chute de poids post-menstruelle coïncide bien avec une augmentation de la diurèse.

2° Comme on peut s'en rendre compte par « l'épreuve de l'eau », passé une certaine quantité de liquide très minime, ces femmes gardent l'eau ingérée et n'en éliminent qu'une faible partie. Pour 600 cm³, par exemple, elles rejettent environ 900 cm³, ce qui est à peu près normal. Mais si on leur fait absorber le double, 1.200 cm³, non seulement elles n'évacuent pas plus qu'avec 600, mais souvent on peut constater que le volume urinaire est inférieur à celui évacué pour 600 (700 ou 800 cm³). Il y a donc rétention aqueuse.

Faite au contraire dans la période post-menstruelle, cette épreuve est normale.

Cliniquement, par conséquent, il est indiscutable que la période pré-menstruelle s'accompagne de phénomènes de rétention d'eau.

Et ceci est vrai non seulement chez les hyperfolliculiniques, mais à un degré moindre, chez la femme apparemment normale (Atkinson et Ivy, 46 ; Novak, 886 ; Okey et Stewart, 911 ; Thomas, 1120 ; Sweetney, 1104 ; Vignes, 1155).

D'un point de vue hormonal, deux faits caractérisent cette période du cycle : l'augmentation du taux des œstrogènes et l'apparition de la sécrétion progestinique. Les expérimentateurs se sont donc efforcés de rechercher le rôle de ces deux hormones sur les troubles du métabolisme de l'eau.

Les résultats sont concordants : folliculine et progestérone favorisent la rétention de l'eau, mais à des degrés différents ; la progestérone n'entraînant qu'une faible rétention, la folliculine, au contraire, entraînant une rétention importante.

En 1936, Krohn et Zuckerman (669) démontrent les premiers que la folliculine favorise la rétention de l'eau en étudiant l'imbibition périodique de la peau sexuelle chez le singe (*Macacus nemestrivus*). Cette peau se gonfle en phase folliculaire cependant que la femelle prend du poids, puis l'imbibition se résorbe et le poids diminue.

En 1936 également, Parhon et Cahane (938) font les constatations suivantes. Expérimentant sur 10 cobayes femelles, ils injectent de 80 à 580 U. R. de folliculine en 5 à 55 injections. *Tous les organes ou tissus voient leur teneur en eau augmenter.* Seuls le foie et l'hypophyse semblent peu modifiés. Et ces auteurs opposent cette action de la folliculine à celle de la castration qui diminue l'hydratation de la plupart des organes et tissus (aussi pensent-ils que cette action hydratante de la folliculine est une action « rajeunissante »).

En 1938, Astword (44) constate que l'injection de 0,1 γ d'œstradiol provoque chez le rat impubère une augmentation du poids de l'utérus de 60 p. 100 à la sixième heure, suivie d'une chute rapide dans les heures qui suivent ; qui plus es, le rapport entre le poids de l'utérus et la quantité d'œstrogènes injectée (de 0,006 à 0,1 γ) affecte une allure logarithmique.

L'année suivante, Varangot (1147) confirme ces travaux, quoique d'après lui la quantité d'œstrogènes nécessaire soit légèrement supérieure (0,5 γ).

En 1938 également, Aykroyd et Zuckerman (48) vérifient les travaux de Krohn, et constatent en outre que l'imbibition de la peau sexuelle correspond à un accroissement local de la perméabilité des capillaires et qu'en outre la concentration protidique des liquides interstitiels est très élevée à ce niveau (2,58 p. 100).

Organes et tissus ne sont pas seuls à voir augmenter leur volume sous l'effet des œstrogènes. En 1936, Friedlander, Laskey et Silbert (484) font la même constatation sur le volume du sang.

D'une part ces auteurs constatent que l'ovariectomie bilatérale entraîne une réduction du volume du sang. D'autre part, ils notent que l'administration « d'amniotín » entraîne une augmentation importante de la masse sanguine, qu'il s'agisse de femmes, d'hommes ou d'animaux, *pourvu que le taux initial de cette masse soit bas* (chez deux femmes normales en effet et quatre chats à masse sanguine normale, ils ne constatent aucun changement).

En 1944, Cachera, Barbier et Scherrer (177) dans une communication extrêmement intéressante, peuvent, grâce à leur épreuve jumelée au bleu Chicago et au rhodolate de sodium, donner pour la première fois des résultats très précis sur les variations de l'eau au cours du cycle chez une jeune femme. En voici l'observation :

« Cette jeune femme de 23 ans, aménorrhéique depuis 8 mois, reçoit deux séries d'injections d'œstradiol (6 fois 5 mgr.) qui produisent des menstruations dont l'une fut suivie d'un cycle spontané. C'est dans ces conditions, tantôt naturelles, tantôt artificielles, que nos mesures ont été faites, ce qui permet de comparer les mouvements de l'eau du cycle spontané à ceux des menstruations provoquées par l'œstradiol ».

Nous schématisons sur la figure 21 les résultats obtenus par ces auteurs.

On peut voir que :

1° La courbe du poids corporel va régulièrement en croissant, sauf des chutes menstruelles (la chute suivant les deux menstruations thérapeutiques étant beaucoup plus forte) et l'effet de la folliculine se traduit au total des 3 mois 1/2 par une augmentation de poids de 10 kg.

2° Il y a une chute brutale des liquides interstitiels avec l'arrivée

des règles, puis après un léger crochet, une remontée importante en période pré-menstruelle.

3° L'allure de la courbe du volume plasmatique est sensiblement la même, mais les variations sont moins nettes ; elles sont comme aplaties.

Enfin ces auteurs remarquent que « les rapports entre la courbe du poids et celles des liquides extra-cellulaires ne sont pas les mêmes au cours du cycle spontané et des phases d'administration massive de folliculine ; mais, ajoutent-ils, ces données sont très imprécises et demandent confirmation ».

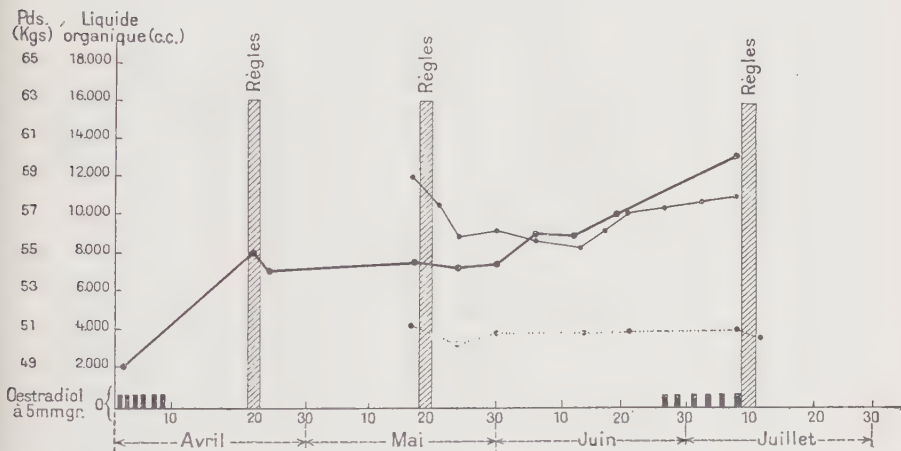


FIG. 21.

En traits gras : courbe du poids ; en traits pleins : courbe des liquides interstitiels ; en pointillé : courbe du volume plasmatique.

(d'après CACHERA, BARBIER et SCHERRE).

Ainsi des expérimentations plus poussées et plus précises ne font que confirmer ce qu'on savait sur le rôle de la folliculine dans la rétention de l'eau ⁽¹⁾.

Seuls Langeron, Paget et Ledieu (695) n'accordent aucun rôle à l'ovaire dans la rétention de l'eau, mais leurs expériences datent de

(1) Prétet, Ferrier et Teitelbaum (970) ont montré en 1939 qu'il était possible de mettre en évidence la rétention de l'eau dans certaines obésités, en utilisant la méthode interférométrique de Jonnard. Ils constataient dans les obésités vraies une affinité normale de protéines sériques pour NaCl ; au contraire, cette affinité était nettement perturbée dans les obésités par rétention d'eau. Mais cette méthode n'a pas été employée dans l'hyperfolliculinie.

1934 à une époque où ils ne disposaient pas de folliculine cristallisée, et où ils employaient de l'extrait ovarien. Leurs conclusions ne sont donc pas à retenir.

La progestérone, elle aussi, semble avoir un effet hydratant mais bien inférieur à celui de la folliculine : moitié moindre pour Thorn, Nelson et Thorn (1123), presque nul pour Laroche et Trémolières (700). Elle diminuerait même la rétention de l'eau pour Vignes (1155).

Ainsi, premier fait à retenir : *la folliculine joue un rôle important dans la rétention de l'eau, la progestérone un rôle minime.*

S'agit-il uniquement de rétention d'eau ou y a-t-il un facteur congestif surajouté ? Il est difficile de le savoir. Pourtant, d'après Astwood (44), seule l'augmentation de la quantité d'eau interviendrait. A l'examen histologique on ne note pas de lésions vasculaires mais uniquement un œdème intense du stroma.

D'un point de vue clinique, la thérapeutique confirme ces données. Progestérone ou hormone mâle agissent vraisemblablement comme antagonistes de la folliculine entraînant une diminution importante voire une disparition complète des phénomènes d'œdème pré-mensuel. Nous l'avons constaté chez presque toutes nos malades.

L'urine de femme enceinte a un effet analogue dans un cas d'Atkinson et Ivy (46).

Notons à ce propos qu'il serait intéressant de montrer expérimentalement que la folliculine perd son pouvoir hydratant si on lui adjoint de la progestérone ou de la testostérone. Si la folliculine semble jouer un rôle important dans les troubles pré-mensuels du métabolisme de l'eau, d'autres facteurs nous amènent nécessairement à dépasser le cadre de l'hyperfolliculinie. En effet, les mouvements de l'eau dans l'organisme et les facteurs qui les conditionnent sont extrêmement complexes ; telle glande, capitale dans le métabolisme de l'eau, n'interviendra *pas nécessairement* dans les mouvements de l'eau de l'hyperfolliculinie. La désoxycorticostérone, par exemple, qui semble à la base des phénomènes œdémateux de la maladie d'Addison, ne semble pas pour cela intervenir dans ceux de l'hyperfolliculinie.

Toutefois, il nous semble préférable d'aller du général au particulier, et d'envisager les facteurs susceptibles d'entraîner une perturbation du métabolisme hydrique, quels qu'ils soient, avant d'essayer de faire la synthèse de ceux qui semblent intervenir plus particulièrement dans l'hyperfolliculinie.

Le rôle de l'hypophyse et des centres infundibulo-tubériens.

— En 1910, Cushing (305) montrait que l'hypophysectomie déclenchait une polyurie intense et que l'injection d'extraits post-hypophysaires rétablissait une diurèse normale.

L'existence d'une hormone antidiurétique post-hypophysaire semblait donc démontrée.

Depuis les travaux se sont succédés sur la question et les expérimentateurs se sont scindés en deux groupes : ceux pour qui l'hypophyse était la cause des troubles et ceux pour lesquels cette cause était imputable à des lésions de la région hypothalamique.

Rémy Collin (235) a eu le mérite de montrer que les uns et les autres avaient raison et que l'hypophyse comme les centres infundibulo-tubériens intervenaient dans ce mécanisme.

Avec Hermann et Policard (561) nous résumerons comme suit le rôle de l'hypophyse et du tuber dans les mouvements de l'eau :

1° *La post-hypophyse possède un effet antidiurétique à condition que la diurèse ait été antérieurement sollicitée* (1) (diurèse provoquée ou diabète insipide).

2° Les lésions des centres infundibulo-tubériens sans lésion hypophysaire *peuvent* entraîner une polyurie, mais pas à tout coup.

3° L'hypophysectomie totale entraîne la polyurie (mais s'accompagne nécessairement d'atteinte du système nerveux).

D'après Camus et Roussy, une hypophysectomie même totale, si elle ne s'accompagne pas de lésions du plancher du troisième ventricule n'entraîne pas de troubles du mouvement de l'eau.

4° L'hypophysectomie incomplète n'entraîne pas de polyurie.

Pratiquement un fait domine, c'est l'action antipolyurique de la post-hypophyse.

Cliniquement un certain nombre de faits plaident en faveur de cette action.

Parhon (937) cite deux cas de Simien où une tumeur hypophysaire se traduisaient cliniquement par des œdèmes généralisés.

Sternberg (1098) rapporte le cas d'une malade de 65 ans, présentant une grande fatigabilité, une anémie et des œdèmes, à l'autopsie de laquelle on put mettre en évidence, outre un cancer gastrique, une altération de la post-hypophyse constituée par une petite masse formée de cellules névrogliques monstrueuses, et cet auteur pense que ces « monstergliazellen » sont la cause d'une hyperactivité de la post-hypophyse, laquelle, en perturbant le métabolisme hydrique et salin, provoquerait les œdèmes.

Lesné, Lièvre et Boquien (724) rapportent un cas vraiment expérimental. Un enfant de trois ans et demi présentait un diabète insipide. Avec 2 cgr. de post-hypophyse par la voie nasale, la soif et la polyurie disparaissent. Quatre heures après survinrent une bouffissure de la face, une infiltration profonde des téguments, un épanchement séreux (ascite et hydrothorax) avec torpeur et somnolence (œdème cérébral) ; si bien qu'en 9 heures le poids avait augmenté de 1.600 gr. (le 1/10^e du poids de l'enfant).

Expérimentalement d'ailleurs, Diasotti puis Brunn, Krogh, Gigon

(1) Chez l'animal chloralosé, par contre, la post-hypophyse accroît la diurèse.

(cités par Parhon, 937) ont montré que le poids de grenouilles immergées, injectées avec de l'extrait post-hypophysaire, augmentait de 15 à 20 p. 100 alors que les grenouilles témoins n'augmentaient que de 4 p. 100.

Enfin se basant sur l'existence de certaines obésités, toute une série d'auteurs insiste sur le rôle vraisemblable de la région hypophyso-thalamique dans la rétention de l'eau (Novak, 889 ; Langeron, 695 ; Kourilsky et Hinglais, 664 ; Braley, 122).

En 1943, Parhon (937) isole « un état caractérisé par une oligurie avec rétention d'eau, une augmentation de poids, un retard d'élimination de l'eau ingérée, une tendance à l'infiltration des tissus » qu'il qualifie de syndrome hyperhydropexique ou syndrome hyper-rétro-hypophysaire, montrant par là le rôle de la post-hypophyse dans la rétention de l'eau.

La même année, Rowntree et Brunsting (1005), se basant sur deux observations du même ordre, pensent qu'il existe un syndrome inverse du diabète insipide, dû à un dérèglement neuro-hypophysaire et dans le cadre duquel rentrent ces observations.

Rôle des autres glandes endocrines. — La thyroïde. — Le corps thyroïde joue un rôle important dans le métabolisme de l'eau.

L'hypothyroïdie entraîne une infiltration de tous les tissus, particulièrement typique chez le myxoédémateux.

Inversement une des premières manifestations de l'hyperthyroïdie est l'amaigrissement, qui, dans les Basedows typiques, prend l'allure d'un véritable dessèchement de tout l'organisme.

Ces faits sont trop connus pour que nous insistions.

Dans une étude très détaillée, Langeron, Paget et Ledieu (195) ont précisé le mécanisme de la thyroïde dans le métabolisme de l'eau.

Les conclusions auxquelles aboutissent ces auteurs sont les suivantes.

Ils distinguent d'abord deux sortes de cas :

Les cas où le rapport R : *volume du plasma* sur *volume globulaire* (qui est normalement égal à 1,35) est inférieur à 1,35, et les cas où il est supérieur à 1,35.

a) Dans les premiers cas ($R < 1,35$) les doses répétées d'extrait thyroïdien provoquent une augmentation de R et une augmentation moins marquée du chlore total. Il y a donc augmentation absolue de l'eau que ces auteurs qualifient de « plasmhémie » et *secondairement* une action diurétique d'ailleurs peu marquée.

2° Dans les cas où R est supérieur à 1,35, les doses répétées d'extrait thyroïdien ne modifient guère le rapport R et le chlore total.

Par contre il y a une *augmentation presque constante de la diurèse et de l'excrétion chlorurée*.

Tout se passe en somme comme s'il y avait un seuil du volume plasmatique.

La thyroxine n'a pas les mêmes effets et produit dans les deux cas une augmentation de la diurèse.

b) LES SURRÉNALES ET LA CORTICO-SURRÉNALE. — Sans entrer dans le détail des innombrables travaux relatifs au rôle de la cortico-surrénale dans les mouvements de l'eau nous les résumerons succinctement.

1° L'insuffisance cortico-surrénalienne dont le type est réalisé en clinique par la maladie d'Addison s'accompagne d'un véritable *diabète du sodium* qui est à la base de la déshydratation addisonienne.

2° La seule ingestion de sel, en contre-balançant cette fuite sodique, améliore considérablement l'addisonien et permet une survie appréciable à l'animal décapsulé.

3° Le traitement cortinique supprime cette déperdition sodique ; son action est encore plus manifeste si, en même temps, on donne du sel au malade.

4° Cortine et sel, s'ils sont donnés à des doses trop fortes, peuvent entraîner des phénomènes œdémateux aigus ; ceux-ci cessent immédiatement si l'on supprime le traitement.

Il découle de ceci que le cortex surrénal joue un rôle considérable dans la teneur du sang en eau et en sodium à tel point qu'on a pu qualifier la cortine « d'hormone de l'eau et du sel ».

Si l'insuffisance cortico-surrénalienne entraîne des phénomènes de déshydratation, l'hyperfonctionnement, par contre, entraîne une hydratation excessive, ainsi qu'en témoigne l'obésité constamment rencontrée dans le virilisme surrénalien, obésité qui résulte en effet d'une hypopexie et non d'une lipopexie.

La médullo-surrénale. — Sur l'animal l'injection d'adrénaline favorise la migration des liquides du plasma dans le système lacunaire par augmentation de la pression capillaire (Schenk, 1920).

Chez l'homme l'injection d'extrait de médullo-surrénale abaisse le débit urinaire (Porak et Phang Missao, 962). L'injection de 1 mgr. d'adrénaline entraîne une réduction considérable de la diurèse (30 à 40 p. 100) (Greppi et Parino, 529).

Ainsi l'hormone de la médullo-surrénale, comme l'hormone de la cortico-surrénale, lorsqu'elles sont en excès, semblent favoriser la rétention de l'eau.

Dans l'insuffisance cortico-surrénalienne, par contre (l'insuffisance de la médullo-surrénale est moins connue) la carence hormonale se traduit par des phénomènes de déshydratation.

Rôle de ces différents facteurs dans la rétention d'eau hyperfolliculinique.

Nous venons de voir le rôle que pourraient jouer dans le métabolisme de l'eau en général, hypophyse, thyroïde, surrénale. Il nous reste à voir quelle est la part qui revient à ces glandes endocrines dans le trouble plus limité de la rétention d'eau hyperfolliculinique.

Cette rétention d'eau présente en effet certaines particularités qui lui sont propres.

1° Elle est essentiellement cyclique, survenant avant les règles et disparaissant avec celles-ci (tout au moins schématiquement).

2° Elle affecte une topographie spéciale sur laquelle nous reviendrons.

3° Elle est améliorée lorsqu'on traite l'hyperfolliculinie.

D'après ce que nous avons vu de la dysharmonie hypophyso-ovarienne nous savons que l'hyperfolliculinie doit être considérée comme le résultat de la prédominance de l'ovaire dans le couple hypophyso-ovarien et que presque tous les troubles endocriniens secondaires s'expliquent parfaitement par l'inhibition hypophysaire cyclique réalisée dans ce syndrome.

Nous abordons le problème de la rétention de l'eau dans le même esprit : 1° L'hyperfolliculinie proprement dite a une action certaine sur l'hydropexie ; 2° Si l'hypophyse, la thyroïde, ou les surrénales participent à cette hydropexie, ce devrait être par un mécanisme d'inhibition hypophysaire, thyroïdienne ou surrénalienne (ces deux dernières glandes pouvant être inhibées soit directement, soit par l'intermédiaire de l'hypophyse.

a) **Le couple hypophyso-ovarien dans la rétention de l'eau.** — Il faut bien reconnaître qu'à première vue le mécanisme que nous avons invoqué jusqu'ici n'explique rien. Il se produit en effet l'inverse de ce qu'aurait voulu le jeu de l'inhibition hypophysaire.

En effet, à la période pré-menstruelle hyperfolliculinique, correspond une inhibition hypophysaire. Donc il devrait y avoir inhibition de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire, donc débâcle urinaire, polyurie. On concevrait à la rigueur que cette hormone ne fût pas inhibée en cas d'hyperfolliculinie peu marquée. On ne conçoit pas qu'elle paraisse stimulée.

Ferrier (434), se basant sur le fait que le trouble du métabolisme de l'eau, quoique fréquent, n'est pas constant, sur le fait que ce trouble n'est pas toujours amélioré par le traitement comme les autres symptômes (ce qui, à notre avis, est assez rare) pense « qu'un autre facteur que le facteur hypophysaire est en jeu ». Cela est possible mais n'explique nullement les cas restants, quelle que soit l'importance numérique qu'on leur donne.

D'autre part, même si l'hypophyse n'est pas seule en cause elle intervient indiscutablement.

La topographie de la rétention de l'eau en est pour nous une preuve formelle. Comment expliquer que cette rétention, qui peut apparaître et disparaître en quelques jours, siège électivement à l'abdomen, aux hanches, aux fesses (topographie tronculaire inférieure) et très souvent à la racine du bras, dans la région de l'insertion postérieure du deltoïde et supérieure du grand dorsal ou dans la région latéro-mammaire (topographie tronculaire supérieure) en respectant toujours les membres et le buste ; comment expliquer cette distribution rhizomélisque qu'on retrouve dans toutes les obésités hypophysaires, sans faire intervenir l'hypophyse et les centres infundibulo-tubériens dans leur mécanisme ?

Cela nous amène donc à penser que quelque chose nous échappe, ou que la post-hypophyse n'est pas la seule en cause dans le règlement hypophysaire de la rétention de l'eau. Si l'on s'arrête à cette dernière proposition on est frappé en effet par certains faits.

1° Nous avons vu (p. 185) qu'expérimentalement il avait été prouvé que l'effet antidiurétique de la post-hypophyse ne se manifestait *que si la diurèse avait été antérieurement sollicitée*. Ce qui revient à dire que dans l'hyperfolliculinie l'effet antidiurétique ne pourrait pas se manifester puisque cette sollicitation antérieure n'existe pas.

2° On a constaté cliniquement que la folliculine à hautes doses (inhibitrice) provoquait, dans le diabète insipide, une diminution considérable de la diurèse. C'est ce qu'ont constaté Troisier, Dubois et Avenard (1129) avec des doses croissantes de 1.000 à 7.500 U. R. de folliculine par jour ; Shapiro (1059) avec 37 mgr. par jour pendant 5 jours, constate une diminution de la diurèse de 40 p. 100.

De même pendant la grossesse il est fréquent de constater une rémission temporaire du diabète insipide (Rathery, Marie et Maximin, 977), rémission qui va croissant à mesure que la grossesse touche à sa fin, c'est-à-dire à mesure que le taux de folliculine croît et que le taux de progestérone diminue, comme dans un cas de Duvoir, Pollet et Cachin (389) où la diurèse était devenue sensiblement normale les quelques semaines précédant l'accouchement pour atteindre de nouveau 12 litres *le lendemain* de l'accouchement.

3° Par contre les injections d'antruitine G (extrait anté-hypophysaire *actif*) font monter la diurèse.

4° Dans le syndrome de Cushing qui constitue l'hyperpituitarisme antérieur par excellence, il existe une polyurie importante.

Aussi devant ces deux ordres de faits : ceux, d'une part, où l'on ne peut mettre en doute l'inhibition hypophysaire et où l'on constate néanmoins non pas une augmentation de la polyurie, mais une réduction de la diurèse, et ceux, d'autre part, qui montrent qu'un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse, qu'il soit thérapeutique ou pathologique, entraîne de la polyurie, on est fatalement

amené à envisager l'existence d'une hormone diurétique anté-hypophysaire qui contre-balancerait l'hormone antidiurétique post-hypophysaire.

Un certain nombre d'autres arguments sont en faveur de l'existence de cette hormone.

1° L'hypophysectomie totale ne provoque pas toujours de diabète insipide, alors que l'ablation du lobe postérieur seule le provoque toujours. Par contre, il faut dire que l'hypophysectomie antérieure seule n'entraînerait pas d'oligurie.

2° Les injections de fortes doses de folliculine entraînent une réduction importante de la sécrétion urinaire en dehors du diabète insipide. C'est ainsi que Shapiro (1059) en 1938 a pu montrer chez la femme que :

a) les doses faibles de folliculine (0,1 à 1 mgr. par jour) n'avaient pas d'effets sur le volume urinaire ;

b) les doses fortes, par contre, 30 mgr. de folliculine par jour (ce qui correspond à 10 ampoules quotidiennes de benzo-gynestryl 5 ! !) entraînaient dans 12 cas sur 16 une diminution considérable de la diurèse.

D'autres, par contre, ne trouvent pas de changements du volume urinaire chez la femme après injection d'œstradiol, mais ne précisent pas les doses données (Sharpey, Schafer et Schribe, 1060).

En conclusion, nous dirons que des arguments sérieux plaident en faveur de l'existence d'une hormone diurétique anté-hypophysaire mais qu'il ne s'agit encore que d'une hypothèse qui demande confirmation.

Jusqu'à preuve du contraire, nous adopterons pourtant avec Shapiro et Thomas (1059) l'existence de cette hormone.

Les phénomènes de la rétention de l'eau hyperfolliculinique se présentent alors sous un jour nouveau et cadrent parfaitement avec la règle du jeu de la dysharmonie hypophyso-ovarienne.

L'hyperfolliculinie pré-menstruelle provoquant une inhibition hypophysaire, agit sur l'hormone diurétique et favorise la rétention de l'eau. La chute folliculinique post menstruelle, en libérant l'anté-hypophyse libère l'eau retenue. Dans les cas d'hyperfolliculinie permanente, notamment dans les cas d'aménorrhée hyper-hormonale la rétention de l'eau persiste et l'on assiste à une augmentation de poids progressive et sans chute.

Quant à l'hormone antidiurétique post-hypophysaire, elle n'entre pas en jeu puisque la condition nécessaire à sa mise en action, à savoir la sollicitation antérieure de la diurèse, n'est pas remplie.

b) **La thyroïde.** — Nous avons vu que l'insuffisance thyroïdienne favorisait la rétention de l'eau et qu'expérimentalement l'extrait thyroïdien favorisait la diurèse.

Est-ce que l'inhibition hypophysaire qui entraîne fréquemment des

signes d'insuffisance thyroïdienne dans l'hyperfolliculinie, est suffisante pour que le mécanisme thyroïdien régulateur de l'eau se mette en marche, cela est dans les choses possible, mais reste purement hypothétique. Le fait important, c'est que si l'hyperfolliculinie agit indirectement sur la thyroïde c'est dans le sens moins, donc dans le sens qui favorise la rétention de l'eau.

c) **La surrénale.** — Nous ne pensons pas que la surrénale intervienne dans la rétention de l'eau hyperfolliculinique contrairement à ce que pensent certains auteurs (Ferrier, Marañón). Et ceci pour deux raisons :

1° Parce que cliniquement ainsi que nous l'avons vu, rien n'objective un trouble surrénalien.

2° Parce que si l'hyperfolliculinie avait un retentissement surrénalien ce serait en favorisant une insuffisance surrénalienne. Or il faut que l'insuffisance surrénalienne soit vraiment caractérisée, comme dans la maladie d'Addison, pour entraîner des troubles de l'eau. D'autre part, nous avons vu que dans cette maladie, loin d'observer une rétention de l'eau on constatait au contraire une déshydratation, c'est-à-dire l'inverse de ce que l'on constate dans l'hyperfolliculinie.

A propos de cette action œdématiante de la désoxycorticostérone, « cette hormone de l'eau et du sel », nous ouvrons une courte parenthèse.

Cette action semble assez paradoxale. En effet, nous avons vu les rapports cliniques et physiologiques étroits existant entre la cortine et la progestérone. Or si la cortine joue un rôle capital dans l'hydropexie des syndromes surrénaliens, la progestérone par contre n'a, nous l'avons vu, qu'une action très minime sur la rétention de l'eau.

En ce qui concerne le métabolisme de l'eau par conséquent, la cortine se rapprocherait beaucoup plus de la folliculine que de la progestérone.

Mécanisme d'action.

En supposant admis le rôle de l'hyperfolliculinie, et secondairement de l'hypophyse, peut-être même de la thyroïde dans les phénomènes de la rétention de l'eau, il nous reste à voir comment ces causes premières peuvent agir sur le mécanisme tissulaire, proprement physico-chimique des migrations de l'eau dans l'organisme.

Il s'agit d'un problème sur lequel nous n'avons que fort peu de données.

La folliculine semble agir de deux façons. D'une part pour son propre compte et d'autre part par inhibition hypophysaire, ce qui revient à étudier la façon dont agit l'hypophyse.

a) **Action directe de la folliculine.** — 1° ELLE AGIT SUR LES RÉCEPTEURS (utérus, peau sexuelle). — Nous avons vu que la perméabilité capillaire semblait augmentée, ce qui favoriserait la migration liquidienne dans les espaces lacunaires.

Mais par quel mécanisme la folliculine augmente-t-elle la perméabilité capillaire ?

2° ACTIONS PHARMACO-DYNAMIQUES. — Certaines de ces actions reposent sur des bases solides, telle que l'action de la folliculine sur l'appareil urinaire et la congestion qu'elle y provoque (p. 249).

On peut alors envisager une rétention de l'eau d'origine mécanique.

Le rôle de l'hyperfolliculinie dans l'existence d'un facteur de congestion rénale (Ferrier, 434) est vraisemblable. Il a même été établi expérimentalement comme nous l'avons vu (Chiray et coll., 216 ; Chevrel-Bodin, 210). Toutefois il fallait une durée d'action folliculinique telle, qu'il est difficile d'en induire qu'en clinique humaine l'hyperfolliculinie peut provoquer de semblables phénomènes.

D'autres, par contre, sont extrêmement incertains et controversées, telle l'action de la folliculine sur la teneur en calcium, en potassium, sur le pH sanguin, etc...

De même l'action de la folliculine sur le système nerveux végétatif qui pourrait entraîner des perturbations dans les phénomènes de capillarité, de pression osmotique.

On a signalé dans la période pré-menstruelle une baisse de la protidémie avec inversion du rapport sérine-globuline, qui est évidemment en rapport avec l'œdème pré-menstruel (migration des liquides dans les espaces lacunaires) (Eufinger et Goldner, 404) ; de même qu'une stabilité des colloïdes du sang très abaissée (Eufinger, 403 ; Eufinger et Spiegler, 405), ce qui aboutit au même résultat par augmentation de la pression capillaire.

De plus ces troubles disparaissent avec la fin de la menstruation. Malheureusement, s'il est vraisemblable que la folliculine soit la cause de ces troubles, la preuve pharmaco-dynamique n'en est pas faite.

b) C'est un abus de langage que de parler du mode d'action de l'hypophyse puisqu'en somme il semble que ce soit précisément par son inaction que se produit le trouble. Comme pour tout ce qui touche le mode d'action des hormones hypophysaires, nous ne savons que fort peu de choses. Nous en savons d'autant moins que la physiologie même de l'hypophyse et des centres infundibulo-tubériens est encore très mal connue.

c) Enfin nous passerons sur la thyroïde dont le rôle est très hypothétique.

En résumé le rôle de l'hyperfolliculinie dans les phénomènes de

la rétention de l'eau qui se produisent au cours du cycle menstruel est prouvé par un certain nombre de faits.

Le rôle de l'hypophyse dans ces phénomènes est non moins certain.

L'action inhibitrice de la folliculine sur l'hypophyse n'explique l'action hydropeuxique hypophysaire que si l'on admet l'existence d'une hormone diurétique anté-hypophysaire.

L'existence de cette hormone s'appuie sur des faits solides mais n'est pas prouvée.

Action de la rétention de l'eau sur la sécrétion folliculinique.

Nous venons de voir le rôle de l'hyperfolliculinie dans la rétention de l'eau. A la lumière de certaines observations nous nous demandons si la rétention de l'eau ne peut pas jouer un rôle dans l'hyperfolliculinie. En bref, si la proposition disant que l'hyperfolliculinie entraîne une rétention de l'eau dans l'organisme ne peut être renversée ; et si la rétention de l'eau d'une origine autre, ne peut pas entraîner d'hyperfolliculinie ; ou plutôt, une symptomatologie apparemment hyperfolliculinique. Nous nous empressons de dire d'ailleurs, que nous ne faisons que poser le problème et que nous sommes incapables actuellement d'y apporter une solution.

Les faits qui nous ont amenés à poser ce problème sont les suivants.

Certains auteurs ont noté la fréquence des troubles des règles dans certaines obésités par rétention de l'eau, d'origine hypophyso-hypothalamique (Kourilsky et Hinglais, 664 ; Braley, 122).

Tout récemment nous avons précisé avec notre maître le Professeur de Gennes, le tableau clinique de certaines obésités (506) en nous basant sur près de 360 observations.

Ces faux engraissements, apparus surtout à l'occasion des restrictions alimentaires de ces dernières années, étaient caractérisés essentiellement par une rétention d'eau facilement mise en évidence et le plus souvent par des troubles des règles (type oligoménorrhée).

La restriction liquidienne, le repos, et un régime riche en protides, aboutissaient, dans la totalité des cas, et en dehors de toute médication, à une chute rapide du poids, de l'ordre de 7 à 12 kg. en un mois. Le plus souvent, *mais non toujours*, les troubles des règles s'amendaient en même temps.

Dans quelques cas, peu nombreux il est vrai, ces femmes accusaient une symptomatologie pré-menstruelle du type hyperfolliculinique ainsi que semble le montrer l'observation suivante :

OBS. IV. — M^{lle} G..., 18 ans, sans profession, vient consulter pour des troubles fonctionnels pré-menstruels et un engraissement de 13 kg.

Dans les antécédents, rougeole, appendicectomie.

Premières règles à 12 ans. Caractères sexuels secondaires un an avant. La croissance continue. Règles peu abondantes 3/28. En août 1942, engraissement sans cause apparente. Prend 13 kg. en 3 mois.

Syndrome hyperfolliculinique. — Poussée mammaire, signes neurotoniques, pas de gonflement abdominal. Ces signes réapparaissent le 14^e jour sans hémorragies.

Les règles sont très peu abondantes, 1-2/32, sans caillots. Périodes d'aménorrhée d'un mois ou deux. Pas de dysménorrhée. Pollakiurie nocturne (2 fois).

Migraines. Nausées.

Obstétrique. — Vierge.

Endocrinologie. — Série thyroïdienne : frilosité, constipation, troubles des phanères, tempérament passif. M. B. : — 10 p. 100.

Pas de laxité ligamentaire. Troubles digestifs de ptose.

Examen. — Virgo. A₃P₃G₃. Graisse à topographie tronculaire. Seins très gros. Tubercules de Montgomery.

Taille : 1,65 m.. Poids : 68 kg. (+ 10 kg.).

Traitement. — Amélioration légère après deux mois de traitement par la progestérone (100 mgr.). Mais c'est surtout le mois suivant, après un séjour à la campagne d'un mois, et sans aucun traitement qu'il y a amélioration très nette et amaigrissement de 5 kg.

A ce moment, on trouve image pulmonaire suspecte faisant craindre une bacillose. Un nouveau séjour de 3 mois à la campagne provoque une amélioration. La radio est normale au retour. Pas d'amaigrissement.

Deux mois après les signes fonctionnels réapparaissent. La malade reprend 3 kg., jusqu'en mars 1944, divers traitements sont essayés sans grands résultats. En mars 1944, pensant à la possibilité d'une rétention d'eau, on fait faire une épreuve de l'eau. Pour 880 cm³ la malade urine 1.150 cm³. Pour 1.350 cm³ elle urine toujours 1.150 cm³. C'est alors qu'on supprime toute médication et qu'on institue uniquement un régime sec.

En 3 mois la malade perd 9 kg. Tous les signes fonctionnels disparaissent, de même le syndrome du 14^e jour, les céphalées, les troubles digestifs.

Seule la pollakiurie persiste. Les règles durent 5 jours au lieu de 1 ou 2 jours, sont abondantes et régulières. Le régime strictement sec a été fait pendant 2 mois. Depuis, alimentation normale avec simplement une légère restriction de liquide. L'amélioration totale persiste depuis 9 mois.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique *clinique* typique avec obésité légère. Résultats médiocres de l'hormonothérapie pendant près de 6 mois. Mise en évidence d'une rétention d'eau. Le régime sec ramène le poids à la normale en 3 mois et fait disparaître tous les troubles.

Nous avons cité cette observation car elle nous semble caractéristique en ce qui concerne les rapports de l'hyperfolliculinie et de la rétention de l'eau.

Dans deux cas où nous avons pu faire une biopsie endométriale nous avons trouvé, en période pré-menstruelle, un état folliculinique persistant sans transformation lutéinique (1).

(1) A la suite de l'exposé du Dr de Gennes, M. Palmer précisa que des B. C. H. faites par lui dans les mêmes conditions lui avaient montré une muqueuse au stade folliculo-lutéinique.

Ces quelques observations posent donc un problème nouveau.

S'agit-il d'une forme clinique d'hyperfolliculinie, forme mineure en quelque sorte, où les phénomènes de rétention de l'eau seraient particulièrement importants, et dont la cause serait à rattacher à un trouble alimentaire. En supprimant ce trouble alimentaire on supprimerait du même coup, hyperfolliculinie et rétention de l'eau.

S'agit-il au contraire d'une rétention de l'eau *primitive*, d'origine alimentaire (la carence en protides et lipides semblant suffisante pour perturber le mécanisme physico-chimique des échanges hydriques) qui agirait secondairement sur le fonctionnement ovarien en provoquant une hyperfolliculinie.

Nos observations sont trop peu nombreuses pour que nous prenions position. Nous avons simplement tenu à poser un problème qui paraît valoir la peine qu'on s'y arrête.

CHAPITRE VII

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'EXAMEN

De même que la symptomatologie fonctionnelle n'offrait pas de signes pathognomoniques d'hyperfolliculinie, la symptomatologie physique ne nous fournira que des présomptions ; c'est l'accumulation de ces présomptions, c'est la réunion en un faisceau solide de signes de probabilité qui fera le diagnostic.

D'un point de vue morphologique, nous avons constaté que nos malades affectaient, dans 80 p. 100 des cas, le type bréviligne ⁽¹⁾. Il s'agit en effet de femmes d'une taille plutôt inférieure à la normale (taille moyenne : 1,59 m.) qui, sans avoir eu une puberté particulièrement précoce, ont vu en général leur croissance s'arrêter ou se freiner très nettement à ce moment, ce qui coïncide certainement dans la lutte hypophyso-ovarienne, à une prédominance de l'ovaire. Le poids moyen de 65 kg. montre pour la taille, un surplus de 8 kg.

« En somme il s'agit de jeunes filles bien développées, bien proportionnées et bien en chair, plutôt un peu grosses pour leur taille » (Béclère et Simonnet, 83).

Dans la période pré-menstruelle, cette harmonie de proportion n'est pas toujours conservée.

Souvent en effet on constate, correspondant à la prise de poids de cette phase du cycle, une augmentation de volume de certaines régions du corps sur laquelle nous avons insisté.

Celle-ci porte aux racines des membres, fesses, hanches, racine des cuisses, partie inférieure de l'abdomen, région mammaire et axillaire.

En général il s'agit d'un phénomène éphémère qui disparaît avec l'arrivée des règles. Parfois pourtant cette disparition n'est pas complète et ces régions ne « fondent pas » totalement.

D'un point de vue endocrinien. — a) **La glande mammaire.** — Nous l'avons trouvée en général bien développée. Dans deux cas nous

⁽¹⁾ Sur une étude portant sur 1.864 observations, Wallan constate que les brévilignes ont une puberté plus précoce que les longilignes, et ont une tendance plus marquée à faire des fibro-myomes.

avons pu mettre en évidence des noyaux de mammité. En période pré-menstruelle on pourra apprécier le degré de tension, le rapport entre la notion de contenu et de contenant, si important pour évaluer la poussée mammaire. Le volume des seins par lui-même nous a semblé extrêmement variable.

La présence de tubercules de Montgomery n'a été constatée que dans 5 cas. « Les seins sont souvent tendus et douloureux, les tubercules de Montgomery sont saillants, l'érectibilité mamelonnaire évidente, l'expression du sein peut même mettre en évidence un léger écoulement par le mamelon ». Tel est l'aspect de la glande mammaire dans l'hyperplasie glandulo-kystique pour Moricard (834).

b) **Le corps thyroïde** nous a toujours semblé normal, hormis la légère poussée congestive qu'on peut parfois mettre en évidence dans les jours qui précèdent les règles.

c) **La pilosité** fournit des indications intéressantes encore qu'il soit difficile de faire la part de ce qui revient à l'ovaire et à la sur-rénale.

D'une façon générale, la pilosité axillaire et pubienne est abondante (A_3-A_5 ; P_3-P_5).

Dans la majorité des cas, la pilosité pubienne est à limite supérieure nettement horizontale, en forme de triangle, c'est-à-dire à topographie bien féminine. Dans 4 cas pourtant elle remontait le long de la ligne blanche et descendant sur la face interne des cuisses affectant une topographie masculine.

La pilosité des grandes lèvres (GL_3-GL_5) est toujours bien développée, descendant parfois comme chez l'homme le long de la région anale.

Au niveau de la face il y a souvent une augmentation de la pilosité, notamment au niveau des joues et de la lèvre supérieure, mais différente de celle qu'on observe dans l'hirsutisme et le virilisme en ce sens qu'il s'agit « de poils follets, d'un duvet peu coloré, et qu'on n'en rencontre jamais ni dans l'angle externe de la lèvre supérieure ni au menton » (Desaux, 341).

Ce duvet peut descendre et envahir la nuque, le cou, la région interscapulaire et lombo-sacrée.

Dans quelques cas nous avons noté autour du mamelon et dans la région intermammaire une pilosité faite de poils franchement noirs, ressemblant en tous points à celle de l'homme, mais fait curieux, même dans les cas où elle était particulièrement marquée à ce niveau (obs. IX, p. 297) la pilosité de la face restait féminine et constituée par un duvet blond. Mais l'on peut se demander si la folliculine est bien responsable de cette hypertrichose. Pour certains auteurs, au contraire, cette hormone aurait une action dépilatoire (Fournier et ses coll., 460).

Il semble impossible, parmi ces modifications de la pilosité, de faire la part de ce qui revient aux œstrogènes, aux androgènes et à la cortico-surrénale.

Un fait domine pourtant, c'est qu'il y a dans l'ensemble une augmentation de la pilosité, quelles que soient ses modalités.

d) **Troubles vaso-moteurs.** — Nous avons noté avec une particulière fréquence l'existence de troubles vaso-moteurs. Tantôt il s'agissait d'une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané, rendant difficile le pincement de la peau, et correspondant à ce qu'il est convenu d'appeler : *cellulite*. Tantôt il s'agissait d'*érythro-cyanose* localisée au niveau des chevilles, de la face interne des jambes, des mains, ou de troubles de fonctionnement des capillaires artériels, ou veineux : *syndrome de Raynaud* ou *cyanose des mains*.

Le traitement agissait en général fort mal sur ces troubles.

D'un point de vue gynécologique deux faits nous paraissent devoir retenir l'attention, c'est d'une part l'existence de *petites lèvres particulièrement développées et pigmentées*, d'autre part l'existence d'une *glairer cervicale très abondante à la période intermenstruelle* se prolongeant parfois dans la deuxième moitié du cycle.

Aussi sacrifierons-nous l'ordonnance de l'examen gynécologique pour mettre en avant ces deux signes.

Les petites lèvres. — Le rôle de la folliculine dans le développement et la pigmentation des petites lèvres est démontré. On sait qu'avant la puberté celles-ci n'existent pas, qu'elles se développent et se pigmentent lorsque l'ovaire donne ses premiers signes de fonctionnement, et qu'inversement à la ménopause, elles s'atrophient et se dépigmentent. A ce stade d'ailleurs, elles peuvent reprendre l'aspect qu'elles avaient en période d'activité génitale, sous l'action d'injection de folliculine.

Aussi peut-on dire avec Moricard (838) que l'atrophie des petites lèvres est un signe de carence folliculinique.

Quoique l'inverse n'ait pas été démontré, il paraît vraisemblable qu'une surcharge en œstrogènes s'accompagne sinon d'une hypertrophie, du moins d'un développement particulièrement marqué des petites lèvres.

Dans 7 cas nous les avons trouvées sensiblement normales mais dans 13 cas (65 p. 100) elles étaient très développées. Très charnues, succulentes, formant souvent des languettes importantes, elles étaient en outre très pigmentées, brunâtres, franchement noires dans certains cas ; et l'axiome de Jayle qui dit que la vulve est le miroir de l'ovaire nous semble pleinement justifié en ce qui concerne l'hyperfolliculinie.

La glaire cervicale. — Depuis les travaux de Séguy (1042) on sait qu'au moment de l'ovulation existe une glaire cervicale filante à l'orifice du col utérin et que cette glaire correspond à un stade folliculinique pur, c'est-à-dire qu'elle disparaît dès que le corps jaune commence à fonctionner. Elle serait particulièrement abondante dans l'hyperfolliculinie (Moricard, 834).

Chez toutes nos malades examinées à cette période du cycle nous avons effectivement constaté une glaire cervicale très importante qui s'objective d'ailleurs dans le syndrome du 14^e jour par des pertes glaireuses, filantes, blanc d'œuf, dont nous avons déjà parlé.

Dans quelques cas nous avons constaté la persistance de cette glaire en période pré-menstruelle. Or cette persistance est interprétée comme une inhibition nulle ou insuffisante de la sécrétion folliculinique par la progestérone (Palmer, 925).

D'après ce que nous avons dit sur le rôle de l'insuffisance lutéinique dans l'hyperfolliculinie nous voyons tout l'intérêt d'une telle remarque.

Le reste de l'examen gynécologique fournit des renseignements moins nets.

L'utérus est classiquement augmenté de volume dans l'hyperplasie glandulo-kystique. Goecke (517) pourtant ne le trouve pas très agrandi (taille moyenne : 7 à 8 cm). Nous n'avons rien trouvé de tel dans l'hyperfolliculinie sans hyperplasie. Sans le trouver petit comme Bécclère et Simonnet (85), nous l'avons trouvé soit normal (13 cas), soit augmenté de volume (7 cas). En fait il s'agit d'une sensation très subjective d'une part et cette sensation varie suivant le moment de l'examen d'autre part. Nous avons rarement examiné nos malades après le 24^e jour du cycle. Peut-être eussions-nous trouvé plus de gros utérus si nous avions vu nos malades la veille des règles, car il est certain que l'utérus augmente de volume les jours qui précèdent les règles.

En tout cas, ces variations sont certainement peu importantes, ou alors très tardives pour que, toute question d'interprétation personnelle mise à part, nous ayons fait des constatations aussi variables. Enfin nous n'avons trouvé de fibromes que dans un seul cas (obs. VI, p. 228).

Le col utérin a été décrit dans l'hyperfolliculinie comme étant gros avec un orifice largement entr'ouvert. Nous avons trouvé des aspects extrêmement différents : tantôt gros, tantôt petit et très fermé ; le passage est en général facile ainsi que nous nous en sommes rendu compte en faisant nos biopsies.

Les ovaires. — Le toucher vaginal ne nous a jamais permis de déceler une lésion ovarienne telle que kyste ou tumeur. Par contre dans plusieurs cas nous avons trouvé, soit d'un côté, soit de l'autre,

rarement des deux côtés, un ovaire gros et congestionné. Il s'agissait d'ailleurs d'un phénomène purement momentané et périodique car il nous arrivait de ne pas le retrouver à une autre phase du cycle.

Cette congestion ovarienne pré-menstruelle est bien connue, surtout depuis qu'on pratiqua des greffes ovariennes dans les grandes lèvres après castration.

Déjà en 1812 Priestley (971), dans sa première description de la crise douloureuse intermenstruelle, rapportait un cas du D^r Oldham où les ovaires d'une malade étant descendus par le canal inguinal jusque dans les grandes lèvres, devenaient douloureux et tuméfiés toutes les trois semaines.

Le pH vaginal. — L'étude des frottis de sécrétions vaginales peut renseigner sur l'insuffisance de sécrétion folliculinique, non sur l'hypersécrétion. Par contre le pH vaginal donnerait pour certains des indications.

Pierra (954) qui a étudié le pH vaginal et cervical de 261 malades, fait les constatations suivantes :

1° le pH normal, à la partie moyenne du vagin est de 4,6 (méthode colorimétrique) ;

2° lorsqu'il est supérieur à 5,2, c'est-à-dire qu'il a tendance à s'alcaliniser, il traduirait une insuffisance de folliculine ;

3° il n'y a pratiquement pas de variations au cours du cycle.

Cette dernière constatation nous semble un peu en contradiction avec la deuxième car si la folliculine intervient dans l'acidité ou l'alcalinité vaginale on conçoit mal qu'il n'y ait pas de variations au cours d'un cycle où le taux de folliculine varie.

J. A. Huet (600) lui, constate des variations au cours du cycle, mais en tire des conclusions pour le moins hâtives, notamment lorsqu'il dit « la mesure du pH vaginal par du papier filtré, imbibé d'indicateur colorimétrique permet de faire le diagnostic d'hyper ou d'hypofolliculinie ».

Les mesures de pH que nous avons pratiquées avec du papier indicateur Theraplix nous ont donné des résultats assez décevants : 1° le pH moyen de nos malades était de 5,3 ; 2° nous avons trouvé chez des malades présentant une symptomatologie et une muqueuse utérine identique, et à une même période du cycle de taux variant de 4,4 à 6,8 (au 24^e jour). Au 10^e jour un pH à 7,2 ; au 7^e jour un pH à 4,8.

Aussi avons-nous finalement abandonné cette recherche.

Le test de Schiller que nous n'avons pas pratiqué permet de juger les insuffisances folliculiniques.

Le col dans ce cas prend en effet mal la coloration à l'iode ; l'injection de 2 mgr. de folliculine permet rapidement dans ces cas d'obtenir une belle coloration brun acajou (Moequot et Palmer, 827).

De même à la ménopause l'injection de folliculine permet au col, en 8-10 jours, de reprendre le colorant (Paci, 921).

Ce test, par contre, ne permet pas d'évaluer une hypersécrétion folliculinique.

Les examens complémentaires. — Nous passerons sur les renseignements fournis par le M. B., la B. C. H., les dosages hormonaux, l'épreuve de l'eau, les empreintes plantaires dont nous avons déjà parlé.

Nous nous arrêterons sur les renseignements fournis par la courbe de température, par l'hystéro-salpingographie, et la radio de la selle turcique.

a) **Courbe thermique.** — Les travaux de Mocquot, Palmer et de leurs collaborateurs ont montré qu'au cours du cycle la courbe thermique subissait des modifications. A un palier inférieur à 37° pendant la première moitié du cycle jusqu'à la formation du corps jaune, la température devient supérieure à 37° dans la deuxième moitié du cycle.

Cette augmentation de la température correspond à l'activité progestinique du corps jaune, et constitue en quelque sorte un test d'activité lutéinique (Palmer et Devillers, 929 ; Mocquot et Palmer, 828 ; Medvedeff-Chaillet, 800 ; Marcille, 775).

Ainsi que nous l'avons vu, ces faits correspondent bien aux enseignements de l'expérimentation.

Dans l'hyperplasie glandulo-kystique, ainsi qu'on pouvait s'y attendre puisqu'il n'y a pas d'activité du corps jaune, non seulement il n'y a pas d'élévation thermique mais encore la température semble légèrement abaissée (Mocquot et Palmer, 828).

Nous n'avons malheureusement pas étudié les variations de température sauf dans un cas (obs. IX, p. 297) où nous avons constaté une température en plateau, sans élévation post-ovulatoire, qui correspondrait à la biopsie cyto-hormonale qui ne montrait aucune transformation lutéinique.

Sous l'action d'un traitement lutéinique donné dans la deuxième moitié du cycle, la température par contre marquait une nette élévation. Et fait intéressant, après la cessation du traitement, alors que les signes fonctionnels et le syndrome du 14^e jour avaient disparu et que la biopsie cyto-hormonale était devenue normale, la courbe thermique maintient son aspect avec une première période où elle était inférieure à 37° et une deuxième période où elle était supérieure à 37° . Ces faits correspondent, par conséquent, tout à fait aux conclusions de Mocquot et Palmer.

b) **La kymographie utéro-tubaire.** permettrait de déceler une augmentation des oscillations dans l'hyperfolliculinie (Palmer et Devillers, 929 ; Palmer, Christeas et Petrescu, 927).

c) **Hystéro-salpingographie.** — L'examen de l'utérus en scopie et surtout en graphie après injection de lipiodol ne donne guère d'indications que dans l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. On constate dans ce cas un festonnement des parois utérines qui traduit l'hyperplasie irrégulière de la muqueuse utérine. Dans les cas moins typiques on note simplement un léger flou des bords. La cavité elle-même est normalement remplie et est agrandie dans toutes ses dimensions.

Pratiquement, cet examen n'a qu'un intérêt relatif dans ce cas, car la biopsie cyto-hormonale signe le diagnostic d'une façon absolument certaine en montrant l'hyperplasie endométriale.

Or dans les cas où la muqueuse n'est pas hyperplasiée, le lipiodol ne montre rien hormis les renseignements qu'il peut donner sur la taille de la cavité utérine.

Aussi finalement est-ce un examen peu employé dans l'hyperfolliculinie.

d) **La radio de la selle turcique** ne montre jamais des déformations de la selle turcique. Nous n'en avons pratiqué que peu chez nos malades mais avons eu l'occasion d'en voir de nombreuses dans le service du D^r Ferrier. Elles étaient toutes normales.

L'examen général, qu'il y a toujours intérêt à pratiquer, notamment dans les aménorrhées hyperhormonales pour rechercher une lésion tuberculeuse, ne montre en général rien.

La tension artérielle est normale : 12/8 au Vaquez en moyenne chez nos malades.

Une mention spéciale doit être faite pour l'examen du système neuro-végétatif, prise du pouls, recherche des réflexes, du réflexe oculo-cardiaque en particulier.

Quant à l'exploration fonctionnelle, si « elle ne mérite ni excès d'honneur, ni indignité » (Lemaire et Varay, 715), les résultats en sont assez décevants et elle n'est en général pas faite ou tout au moins pas mentionnée.

CHAPITRE VIII

FORMES CLINIQUES

Indépendamment des différents aspects cliniques sous lesquels peut se présenter l'hyperfolliculinie, notamment en ce qui concerne les troubles des règles et les troubles fonctionnels, aspects sur lesquels nous avons suffisamment insisté au cours du travail, on peut reconnaître à l'hyperfolliculinie sans risquer d'être trop arbitraire, des formes anatomiques, des formes suivant l'âge et des formes compliquées.

Formes anatomiques. — Nous avons suffisamment insisté sur l'opposition que nous faisons entre l'hyperfolliculinie avec hyperplasie endométriale et l'hyperfolliculinie sans transformation lutéinique de la muqueuse utérine, pour ne pas reprendre les arguments justifiant une telle opposition. Nous redirons simplement que si jusqu'ici on a voulu faire de l'hyperfolliculinie une entité bien définie et devant être réservée uniquement aux cas présentant une hyperplasie kystique de la muqueuse utérine, cette notion doit être revue et élargie. La surcharge en substances œstrogènes peut en effet se manifester sous trois formes qui chevauchent d'ailleurs les unes sur les autres :

a) Une forme légère, à la limite du physiologique, n'entraînant que des troubles du molimen cataménial, sans modifications de l'endomètre et sans retentissement sur le système endocrinien.

b) Une forme moyenne, qui se traduit par une symptomatologie caractéristique, par l'absence de transformation lutéinique de l'endomètre et par un retentissement sur le système endocrinien (syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne).

c) Une forme sévère, caractérisée essentiellement par des métrorragies et une hyperplasie de l'endomètre utérin.

Formes suivant l'âge. — CHEZ L'ENFANT, l'hyperfolliculinie se manifeste par un syndrome de puberté précoce, caractérisé par l'augmentation du volume des seins, le développement des poils pubiens et axillaires, les hémorragies utérines, l'accélération du processus d'ossification des cartilages, ou au contraire, et c'est le cas le plus fréquent, l'arrêt de la croissance, l'hyperfolliculinie entraînant une

inhibition hypophysaire. Il y a apparition précoce des désirs sexuels. Fait-on disparaître la cause de l'hyperfolliculinie (tumeur de la granulosa, ovaire kystique) que les caractères sexuels régressent partiellement et que les règles disparaissent.

Le syndrome de puberté précoce est rare, car il est, en général, dû à une tumeur de la granulosa, et ces tumeurs sont elles-mêmes très rares.

CHEZ LES JEUNES FILLES, on constate qu'en général la pré-puberté se manifeste de bonne heure par l'apparition de caractères sexuels nets, tant physiques que psychiques. Les seins se développent, la pilosité apparaît, la fillette prend des formes de femme. La puberté peut s'accompagner de poussées congestives mammaires et abdominales importantes.

Le psychisme est déjà nettement orienté. Ces jeunes filles aiment danser, flirter. Tout ce qui touche les questions sexuelles les intéresse vivement.

AU VOISINAGE DE LA MÉNOPAUSE, la première phase préménopausique de Zondek, s'annonce très souvent par une hyperfolliculinie très intense. Nous avons vu (p. 132) que c'est le plus souvent à cet âge de la vie qu'on rencontre la « métropathie hémorragique » de Schroeder. Les méno-métrorragies sont donc particulièrement fréquentes à ce stade, nécessitant un curetage biopsique dans certains cas.

Normalement, succède à cette phase un stade d'épuisement physiologique de la glande avec libération hypophysaire et hyperprolanurie. Mais il ne faut pas croire que la ménopause arrête fatalement toute sécrétion folliculinique. Il n'est pas exceptionnel de voir, même au stade post-ménopausique, des poussées d'hyperfolliculinie qui se manifestent surtout par des hémorragies dues à une hyperplasie endométriale. C'est dans ces cas que la folliculine donnée à mauvais escient peut exagérer les malaises et créer le retour de pseudo-menstruations ou même d'hémorragies véritables.

Formes compliquées et associées. — Un grand nombre de troubles divers et même de véritables maladies ont été rattachés à l'hyperfolliculinie, en dehors des quelques troubles dont nous avons déjà parlé. Nous les verrons un à un en détail.

CHAPITRE IX

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif. — Nous avons vu qu'il n'y a pas de signe pathognomonique de l'hyperfolliculinie ni de la dysharmonie hypophyso-ovarienne en dehors de l'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine. On hésiterait, devant une malade qui ne présenterait comme signe fonctionnel qu'une hémorragie intermenstruelle, ou qu'une poussée mammaire isolée, par exemple, et rien d'autre, à porter le diagnostic d'hyperfolliculinie.

Chaque signe fonctionnel pris isolément n'a qu'une valeur de présomption ; par contre lorsqu'on rencontre chez une même malade un ensemble de signes fonctionnels, ces présomptions s'accumulent, et lorsque cet ensemble constitue un faisceau important, on peut dire que l'hyperfolliculinie est très vraisemblable.

Il en est de même des signes fournis par l'examen, par la biopsie cyto-hormonale, etc..., et c'est lorsque tout concorde dans le même sens qu'on acquiert une certitude. C'est en ce sens qu'à notre avis le diagnostic d'hyperfolliculinie est un diagnostic avant tout clinique, et malgré la valeur que nous accordons aux aspects endométriaux que nous avons rencontrés, nous ne porterions pas un diagnostic d'hyperfolliculinie sur un seul aspect endométrial.

Cette progression de la marche vers le diagnostic n'est pas propre au syndrome qui nous occupe. Rares sont les maladies où il suffit d'un seul signe pour porter un diagnostic. Plus souvent il faut réunir un ensemble de symptômes qui, pris isolément, n'ont qu'une valeur relative, mais qui, groupés en faisceau solide, prennent une grande valeur.

Sur quoi se basera-t-on avant tout pour porter le diagnostic d'hyperfolliculinie ?

1° LES SIGNES FONCTIONNELS PRÉ-MENSTRUELS. — On peut dire que pratiquement il n'y a pas d'hyperfolliculinie sans signes fonctionnels pré-menstruels. On ne les trouvera pas toujours tous au complet mais on trouvera au moins la poussée mammaire et le gonflement abdominal.

2° LES TROUBLES DES RÈGLES. — Nous avons vu qu'ils étaient extrêmement variables, et hormis les hémorragies qui existent presque

toujours dans l'hyperplasie glandulo-kystique, il ne faut pas attendre beaucoup des règles pour porter le diagnostic.

3° LE SYNDROME DU 14^e JOUR a, par contre, beaucoup plus de valeur, surtout qu'il est associé le plus souvent à la symptomatologie pré-menstruelle.

Pratiquement, à moins des discordances importantes fournies par le reste de l'interrogatoire et de l'examen, devant une femme qui présente des troubles fonctionnels pré-menstruels et un syndrome du 14^e jour on peut porter sans grande chance de se tromper le diagnostic d'hyperfolliculinie.

On peut ergoter sur le terme. Qu'entend-on par hyperfolliculinie, diront certains, si les dosages hormonaux sont normaux, si la biopsie cyto-hormonale est normale ?

D'une part faisons remarquer que les dosages d'après Bécclère et Simonnet ne sont pas normaux ; et que la muqueuse utérine, sans être hyperplasiée, est le plus souvent anormale, ainsi que nous l'avons montré, objectivant ainsi un trouble hormonal indiscutable.

Mais n'y aurait-il aucune anomalie de l'excrétion hormonale, ni de la biopsie cyto-hormonale que devant une symptomatologie fonctionnelle et physique au complet, nous n'en porterions pas moins le diagnostic d'hyperfolliculinie, d'autant qu'en général dans ce cas une thérapeutique bien conduite à base de corps jaune ou d'hormone mâle fait disparaître les troubles pratiquement à tout coup, alors que l'injection de folliculine, comme nous avons pu nous en rendre compte quelquefois, les aggravent considérablement.

Et en endocrinologie comme ailleurs, le dernier mot revient toujours à la clinique.

C'est ainsi que dans l'observation suivante le diagnostic d'hyperfolliculinie nous paraît évident malgré l'existence d'une transformation lutéinique de la muqueuse utérine.

OBS. X. — M^{lle} P..., 22 ans, femme de chambre, vient consulter en décembre 1943 pour troubles fonctionnels pré-menstruels et engraissement de 10 kg. en 2 mois.

A l'âge de 16 ans, coïncidant avec une aménorrhée de 4 mois, la malade a déjà engraisé de 20 kg. qu'elle a perdus ensuite progressivement.

Rien à signaler dans les antécédents.

Premières règles à 12 ans. La croissance continue.

Règles : 4/21 jusqu'à l'âge de 16 ans, d'abondance minime.

A dater de cette époque les règles ne durent plus que 2 jours et sont très peu abondantes, mais surviennent tous les 28 jours.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Gonflement abdominal important. Poussée mammaire importante mais non douloureuse. Signes neurotoniques très marqués.

Syndrome du 14^e jour sans hémorragies mais avec symptomatologie fonctionnelle très nette. Pas de dysménorrhée.

Obstétrique. — Pas de grossesse ni de fausse couche.

Endocrinologie. — Thyroïde. Constipation, frilosité, ongles cassants, tempérament nonchalant. Asthénie matinale. Sensation de lassitude générale.

Examen. — Petites lèvres normales. Col normal. Glai­re cervicale importante (10^e j. du cycle). pH : 7,2. Toucher vaginal normal. Utérus normal. $A_3P_3G_3$.

Taille : 1,55 m. Poids : 66 kg. (+ 13 kg.).

Biopsie cyto-hormonale. — 26^e j./28. *Faible transformation lutéinique.* Glycogène +.

Traitement. — 20 mgr. de progestérone par mois pendant 2 mois. Le premier mois, amélioration des signes fonctionnels et du syndrome du 14^e jour. Sensation d'avoir dégonflé mais en fait poids inchangé.

Les règles durent 4 jours, sont plus abondantes et surviennent au bout de 28 jours au lieu de 21.

Le deuxième mois, grosse émotion le premier jour des règles et arrêt.

Venues au bout de 26 jours. Les signes fonctionnels ont complètement disparu.

Les signes d'insuffisance thyroïdienne ne sont pas modifiés.

Le troisième mois on maintient le traitement progestinique et on ajoute 30 cgr. d'extrait thyroïdien par jour pendant un mois. Le mieux persiste quant aux règles et aux signes fonctionnels; on constate en outre un amaigrissement de 2 kg. et une amélioration marquée des signes d'hypothyroïdie.

Le mois suivant on se borne à ordonner une piqure de progestérone à 10 mgr. un mois sur deux, 6 jours avant les règles. La malade revue 6 mois après : a perdu 8 kg. en tout. L'amélioration persiste à tous points de vue. Seule est réapparue une légère poussée mammaire à gauche.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec faibles transformation progestinique de la muqueuse utérine. Amélioration de tous les signes par le traitement.

Gilbert Dreyfus (379) distingue : l'hyperfolliculinie proprement dite qui groupe les deux ordres de symptômes dont nous venons de parler, du syndrome de « prépondérance folliculinique » lorsqu'il y a seulement troubles pré-ménstruels, ce qui d'après lui, n'est peut-être que la manifestation d'une insuffisance lutéinique.

Ce qui revient à ce que nous disions lorsque nous qualifions les troubles du molimen cataménial de forme mineure d'hyperfolliculinie.

4° LES TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF manquent rarement. En plus des troubles pré-ménstruels on note souvent chez les hyperfolliculiniques un certain déséquilibre du système nerveux végétatif. Ce sont des femmes toujours très émotives, très sensibles, des femmes qu'on qualifie communément de « grandes nerveuses ».

5° L'EXAMEN par l'appréciation de petites lèvres, de la pilosité, de la glaire cervicale, apporte des renseignements importants.

6° Enfin pour en terminer avec la clinique on recherchera avec soin tous les signes de *dysharmonie hypophyso-ovarienne*.

Leur existence confirmera le diagnostic. Leur absence toutefois ne

l'infirmiera pas, et cela se conçoit aisément ; un certain taux de substances œstrogènes pouvant être suffisant pour provoquer des troubles directs mais insuffisant pour provoquer des troubles indirects.

7° DOSAGES ET BIOPSIE CYTO-HORMONALE viendront enfin le plus souvent objectiver l'hyperfolliculinie.

Les dosages, lorsqu'ils montreront un taux important de l'élimination œstrogène.

La biopsie cyto-hormonale, lorsqu'elle montrera une hyperplasie endométriale ou une absence de transformation lutéinique en phase pré-menstruelle comme nous avons essayé de le montrer.

Diagnostic différentiel. — Nous ne dirons que quelques mots du diagnostic différentiel qui pratiquement ne se pose pas.

1° Il ne faudra pas confondre l'hyperplasie endométriale avec l'hyperplasie rencontrée dans la *métrite déцидуiforme*.

Dans celle-ci, en effet, il y a bien hyperplasie mais avec transformation déciduale du chorion. D'origine encore obscure cette métrite est une affection rare (Barreras, 60). Dauneau (322) n'en a rencontré que 14 cas en 5 ans.

2° Certaines hémorragies fonctionnelles s'accompagnent d'un aspect atypique de la muqueuse utérine, distinct de l'hyperplasie.

La muqueuse présente en effet un aspect mixte prolifératif et sécrétoire. Cet aspect décrit par Pankow (935) en 1924 a été repris par Traut et Kuder (1128) en 1935. Ces auteurs distinguent :

a) Ce qu'ils appellent *irregular shedding* (littéralement : desquamation imparfaite).

Ces hémorragies surviennent chez des femmes de 25 à 40 ans, présentant auparavant des règles normales. Dans 4 cas sur 10 les dosages hormonaux étaient normaux. D'un point de vue histologique la muqueuse est d'aspect folliculo-lutéinique, mais irrégulièrement, c'est-à-dire que les cavités glandulaires sont affaissées (collapsed) alors que les cellules ont un aspect sécrétoire. Le chorion d'autre part est extrêmement dense et comme déshydraté.

Le mécanisme de l'hémorragie est encore assez obscur. D'après Traut et Kuder, ces hémorragies par « *irregular shedding* » représentaient 10 p. 100 des hémorragies fonctionnelles ; seulement 4 p. 100 pour Kaufmann et Hoeck (635) ; 7 p. 100 pour Baniecki (56).

b) Ce qu'ils appellent « *irregular ripening* » (littéralement développement imparfait).

Ces hémorragies surviennent chez des femmes plus âgées (de 40-45 ans). L'endomètre présente un aspect mixte avec des zones non sécrétoires et des zones sécrétoires, souvent à côté l'une de l'autre. Mais les zones non sécrétoires ne sont jamais hyperplasiées.

Cet aspect a été rencontré 21 fois sur 100 hémorragies fonctionnelles par Traut et Kuder (1128).

CHAPITRE X

PATHOLOGÉNIE

Le mécanisme de l'hyperfolliculinie nous semble différent suivant qu'il s'agit d'hyperfolliculinie organique ou fonctionnelle. Aussi l'étudierons-nous successivement dans les deux cas.

L'hyperfolliculinie « organique ».

1° **Les tumeurs de la granulosa et de la thèque interne.** — Le mécanisme est simple. Pour une raison mécanique en quelque sorte il y a sécrétion continue de folliculine et hyperfolliculinie permanente.

L'inhibition hypophysaire qui en résulte n'agit pas en retour sur l'ovaire puisque celui-ci peut fonctionner sans le secours de l'hypophyse.

2° **Les kystes folliculaires.** — Nous avons vu (p. 59) la théorie de Schroeder sur le follicule persistant, et que s'il y avait quelques réserves à y apporter, elle n'en restait pas moins exacte dans son ensemble.

Quelle est la genèse du kyste folliculaire, de l'ovaire scléro-kystique comme on dit assez improprement ?

Il est possible que la maturation folliculaire soit intensifiée par un stimulus hypophysaire exagéré, mais il semble surtout que par un mécanisme assez obscur le follicule ne puisse se rompre et de ce fait devienne kystique. C'est parce qu'il ne se romprait pas qu'il deviendrait kystique, la maturation se prolongeant. Et c'est parce que le follicule est kystique que la sécrétion de folliculine par la thèque interne est augmentée.

A moins que cette rupture soit directement sous la tutelle de l'hypophyse le mécanisme hormonal paraît donc plutôt secondaire, et comme pour les tumeurs de l'ovaire, il semble que le facteur mécanique soit prépondérant. C'est en ce sens que le facteur inflammatoire sur lequel on est revenu récemment (Béclère, 75) mérite quelque attention.

Les Américains avec Witherspoon, Alsobrook et Miller ont rencontré avec une fréquence impressionnante des lésions annexielles dans

l'hyperplasie glandulo-kystique, fréquence qui semble dépasser la simple coïncidence.

L'existence de sclérose, d'adhérences annexielles et péri-annexielles ne peut-elle mécaniquement favoriser la persistance du follicule ? Cela est parfaitement possible.

On peut aussi envisager une réceptivité particulière, une hypersensibilité du follicule à l'hormone gonadotrope.

L'ovariectomie unilatérale, la réduction de la masse ovarienne, l'ovaire pré-ménopausique sont peut-être des facteurs sensibilisateurs. Autant d'hypothèses difficiles à vérifier.

L'hyperfolliculinie fonctionnelle.

a) *Rôle de la dysharmonie hypophyso-ovarienne.* — Qu'il s'agisse d'hyperfolliculinie avec hyperplasie muqueuse, qu'il s'agisse d'hyperfolliculinie avec des muqueuses utérines telles que nous les avons rencontrées le plus souvent, qu'il s'agisse d'hyperfolliculinie avec une muqueuse normale, la dysharmonie hypophyso-ovarienne, la rupture d'équilibre entre les deux forces du couple hypophyso-ovarien, permettent d'en expliquer le mécanisme.

Mais suivant le cas, le responsable de la dysharmonie hypophyso-ovarienne sera l'hypophyse ou l'ovaire, la balance pouvant en effet être rompue aussi bien par un trouble primitif de l'ovaire que de l'hypophyse. En fait le mécanisme intime de cette dysharmonie est assez complexe car l'action de l'hypophyse sur l'ovaire ne se fait pas dans le même sens que l'action de l'ovaire sur l'hypophyse.

L'hypophyse en effet excite l'ovaire et ne peut l'inhiber. L'ovaire au contraire, peut suivant l'intensité de sa sécrétion hormonale, exciter ou inhiber l'hypophyse. C'est ainsi qu'avec la folliculine par exemple, suivant les doses employées on obtient une excitation ou une inhibition hypophysaire.

Supposons donc un hyperfonctionnement hypophysaire. Il doit avoir pour conséquence un hyperfonctionnement de l'ovaire. Mais là, deux cas pouvant se produire : ou l'hyperpituitarisme est tel qu'il ne subit pas le choc en retour de l'hyperfonctionnement ovarien ; ou au contraire celui-ci, par réaction, inhibe suffisamment l'hypophyse pour que se crée un hypopituitarisme secondaire.

Dans les deux cas il y aura dysharmonie hypophyso-ovarienne mais dans le premier, à prédominance hypophysaire ; dans le deuxième à prédominance ovarienne.

Cette notion nous semble importante. Elle explique les apparentes contradictions qu'on peut observer quelquefois dans la symptomatologie clinique, notamment les cas, assez rares il est vrai, où malgré l'hyperfolliculinie on note des signes d'hyperpituitarisme et non d'hyperfonctionnement hypophysaire.

Par contre l'hyperfonctionnement primitif de l'ovaire se conçoit plus difficilement. Car hormis le cas d'une lésion organique, d'une tumeur par exemple qui permet à l'ovaire de fonctionner sans l'hypophyse, l'hyperovarie, par suite de l'inhibition hypophysaire qu'elle entraîne, devrait se transformer rapidement en hypo-ovarie. Nous tombons là dans la loi générale de « l'action et de la réaction ».

Tel est le schéma général. Mais deux facteurs, qui nous semblent extrêmement importants, interviennent en outre : le facteur temps, et le facteur de la réceptivité de l'ovaire à la stimulation hypophysaire.

b) **Facteur temps.** — Le schéma que nous venons de tracer négligeait le facteur temps.

En effet si, comme on vient de le dire, on peut, dans des cas de tumeurs, envisager une hyperovarie ou un hyperpituitarisme *permanent* (tumeur de la granulosa, adénome hypophysaire) fonctionnellement cela est inconcevable. Nous avons vu qu'au cours du cycle menstruel il y avait tantôt prédominance hypophysaire et tantôt prédominance ovarienne. C'est ainsi que les hyperfolliculiniques peuvent dire souvent qu'elles ne sont à l'aise que 15 jours par mois, les 15 jours qui suivent leurs règles et qui correspondent à la période où l'ovaire n'a pas encore eu le temps de réagir au stimulus hypophysaire.

Dans la deuxième moitié du cycle, par contre, l'hypophyse est inhibée (on se souvient des affaissements cycliques de la voûte plantaire et de l'estomac) et l'hyperfolliculinie est manifeste. Enfin, avec l'apparition des règles l'équilibre s'inverse, et l'hypofolliculinie succède bien à l'hyperfolliculinie. Telles sont les alternances de la dysharmonie hypophyso-ovarienne au cours du cycle. Nous insisterons plus loin sur le facteur de la durée d'action folliculinique nécessaire pour obtenir l'hyperplasie muqueuse.

c) **Réceptivité ovarienne.** — De même qu'il y a des troubles de la réceptivité utérine aux hormones ovariennes ; de même il y a des troubles de la réceptivité ovarienne aux hormones hypophysaires.

Il est certain qu'à un même stimulus hypophysaire deux ovaires ne réagiront pas de la même façon.

Et il est vraisemblable de penser que pas plus que l'hypo-ovarie n'est due *nécessairement* à un défaut de stimulation hypophysaire, l'hyperovarie n'est due nécessairement à une stimulation excessive de l'hypophyse.

L'ovaire sera simplement plus ou moins sensible aux hormones gonadotropes.

C'est ainsi que dans les expériences de parasymbiose entre animal castré et animal entier ou hypophysectomisé, les réactions ovariennes et utérines à l'hyperpituitarisme ainsi réalisé, n'auront pas la même

intensité et ne se produiront pas avec la même rapidité suivant les différents animaux. Question de réceptivité ovarienne.

Si l'on réunit ces divers facteurs, couple hypophyso-ovarien, facteur temps, facteur de réceptivité ovarienne, on réalise que, suivant l'importance de chacun d'entre eux, dans chaque cas particulier les conséquences d'un trouble quelconque pourront être différentes, voire opposées. Mais le fond du mécanisme reste le même.

Telle est en somme, d'après nous, la cause fondamentale de l'hyperfolliculinie. Et de même que nous avons vu, à plusieurs reprises, que la symptomatologie de l'hyperfolliculinie n'était souvent que l'exagération des troubles paraphysiologiques du molimen cataménial, de même ce mécanisme hypophyso-ovarien n'est en somme que l'exagération d'un mécanisme physiologique.

D'autres facteurs, toutefois, peuvent intervenir. C'est ainsi que dans certains cas, en dépit d'une sécrétion folliculinique normale il peut y avoir des manifestations hyperfolliculiniques par rétention des substances œstrogènes dans l'organisme.

C'est dans de tels cas qu'on notera une folliculinurie normale ou abaissée avec une folliculinémie augmentée.

D'autre part, il est possible qu'une sécrétion normale mais *prolongée* de folliculine, par absence de corps jaune notamment, entraîne une surcharge œstrogène.

Enfin la dysharmonie hypophyso-ovarienne n'explique pas les cas d'hyperfolliculinie post-ménopausique. Qu'on observe des cas d'hyperfolliculinie pré-ménopausique, qu'à la rigueur cette phase se prolonge, cela est presque physiologique. Mais par quel mécanisme expliquer que ces hémorragies de la femme âgée s'accompagnent d'une hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine ? Persistance d'une hyperplasie pré-ménopausique (Taylor, 1111) ?

On peut penser à une source extra-ovarienne de folliculine encore qu'on ne puisse guère la préciser.

L'ovaire sénile, ou une partie seulement, peut-il, à l'occasion d'une cause déclanchante quelconque, redevenir actif sous l'influence des grosses quantités d'hormones gonadotropes libérées par l'hypophyse ? (Novak, 902).

Ou bien, comme Hofbauer (585, 586) l'a montré expérimentalement, l'hyperfonctionnement hypophysaire est-il à lui seul capable de provoquer une hyperplasie endométriale ? Cela semble assez douteux puisque les extraits hypophysaires, sur l'animal castré, ne provoquent qu'une hyperplasie tout à fait spéciale et strictement limitée à la basale (A propos de cette dernière hypothèse il serait intéressant de savoir si ces hémorragies post-ménopausiques s'accompagnent de signes d'hypofolliculinie tels que bouffées de chaleur, sueurs, etc.). Enfin on a signalé le rôle de la grossesse et des fausses couches dans la genèse de l'hyperfolliculinie. Telle serait d'après

Goecke (517) la cause de 10 p. 100 des hyperplasies glandulo-kystiques.

Il faut reconnaître qu'il est plus facile d'émettre ces hypothèses que d'en retenir une.

Toutefois il semble que de toutes façons l'ovaire joue un rôle car ces hyperplasies muqueuses de la femme âgée ne se voient pas chez les femmes castrées chirurgicalement.

Ainsi dans l'hyperfolliculinie fonctionnelle, au contraire de l'hyperfolliculinie organique, la dysharmonie hypophyso-ovarienne nous semble jouer le rôle principal, les autres facteurs n'ayant qu'un rôle secondaire.

Variations de l'aspect endométrial.

Une autre question se pose. Pourquoi dans certains cas cette hyperfolliculinie, qu'elle soit fonctionnelle ou organique, entraîne-t-elle une hyperplasie muqueuse utérine et dans d'autres, n'en entraîne-t-elle pas ?

C'est là, semble-t-il, une question de nuances. Pour qu'il y ait hyperplasie, en effet, il faut qu'un certain nombre de facteurs se trouvent réunis. Il faut : 1° que l'hypersécrétion de folliculine soit suffisante ; 2° qu'elle agisse seule (à quelques exceptions près), c'est-à-dire en l'absence de corps jaune ; 3° qu'elle agisse suffisamment longtemps.

Dans l'hyperfolliculinie organique ces trois conditions se trouvent en général réalisées, aussi trouve-t-on une muqueuse hyperplasiée. Il arrive pourtant qu'il n'en soit pas ainsi. Schoeder (1032) par exemple ne trouve que 54 hyperplasies glandulo-kystiques sur 63 ovarites scléro-kystiques, c'est-à-dire dans 8 cas d'ovarites scléro-kystiques la muqueuse utérine était normale (ou tout au moins n'était pas hyperplasiée).

Dans l'hyperfolliculinie fonctionnelle ces conditions sont rarement réalisées. En effet :

1° Ainsi que nous avons eu souvent l'occasion de le dire, l'hyperfolliculinie n'est souvent que relative, c'est-à-dire que par suite d'une insuffisance lutéinique associée, elle peut être suffisante pour se traduire cliniquement, mais non pour entraîner une hyperplasie muqueuse.

Tietze (1125) pourtant a pu obtenir des hyperplasies chez la souris et le rat simplement en empêchant le corps jaune de fonctionner (cf. p. 90). Ces expériences demanderaient à être vérifiées. En tout cas si nous avons souvent constaté des muqueuses folliculiniques persistantes chez nos malades, nous n'avons pas noté pour cela qu'elles fussent hyperplasiées, malgré l'absence certaine d'un fonctionnement du corps jaune. De plus ces faits ne correspondent pas, comme nous

allons le voir plus loin, à ce que montre l'expérimentation chez la femme.

Enfin la quantité d'œstrogènes nécessaire est certainement importante car l'hyperplasie glandulo-kystique est un état transitoire, qui ne se maintient que tant que le taux des substances œstrogènes est suffisant.

C'est ainsi que chez une malade de Chellan, Phelps et Burch (207) une négresse de 23 ans, on a pu constater une muqueuse glandulo-kystique au début de l'hémorragie. A la fin de l'hémorragie, un mois après, la muqueuse n'était qu'hyperplasiée sans dilatation kystique, la quantité d'œstrogène n'étant vraisemblablement plus suffisante. Ceci n'est pas pour nous étonner. On se souvient que si chez l'animal castré les doses de folliculine nécessaires pour obtenir une hyperplasie glandulo-kystique ne sont pas considérables, chez l'animal non castré, par contre, il faut des doses énormes (p. 85).

2° En présence d'un corps jaune on n'observe que rarement une hyperplasie endométriale. Or si l'aspect folliculo-lutéinique est rare dans l'hyperfolliculinie il est déjà plus fréquent de constater un stade folliculinique intermédiaire, ce qui traduit un début d'action du corps jaune ; corps jaune insuffisant sans doute, puisqu'il ne peut faire apparaître une muqueuse dentelle, mais qui n'en existe pas moins.

3° *Il y a enfin une notion de durée d'action folliculinique qui nous semble capitale.*

Nous avons vu (chapitre VII, p. 84) que l'hyperplasie glandulo-kystique obtenue expérimentalement chez l'animal demandait pour se produire un temps bien supérieur à la durée du cycle œstral. C'est la première notion de durée d'action.

Les expériences de Werner et Collier (1069, 1070) sur la femme ovariectomisée, sont à ce sujet très démonstratives. Ce n'est *qu'après trois semaines* d'injections quotidiennes de 200, puis 300, puis 400 U. R. de folliculine que ces auteurs obtiennent (dans 3 cas sur 4) une hyperplasie endométriale (et d'après les microphotos il semble plutôt s'agir d'une simple hyperplasie que d'une hyperplasie glandulo-kystique). *Ils précisent que ce ne sont pas tant les doses massives qui sont nécessaires, que les petites doses répétées et longtemps continuées* (chez la femme non ovariectomisée toutefois, on a vu qu'il fallait des doses beaucoup plus considérables).

Et cliniquement on a l'impression que ce facteur temps intervient. Goecke (517), en effet, dans 130 cas sur 146 (89 p. 100) constate que l'hémorragie survient dans une période variant de quelques jours à plusieurs mois après la date attendue des règles. Ce qui revient à dire que l'hémorragie est survenue après une période plus ou moins longue d'aménorrhée hyperhormonale. C'est ce que dit explicitement Rivoire (990) : « L'hyperplasie glandulo-kystique, dit-il, est caracté-

risée cliniquement par l'alternance de périodes d'aménorrhée et de phases hémorragiques ».

Il est possible que l'hyperplasie glandulo-kystique précède l'hémorragie, c'est même probable. Il n'en reste pas moins vrai que lorsqu'on rapproche cette notion clinique des expérimentations de Werner et Collier, on est amené à penser que l'hyperplasie de la muqueuse demande un certain temps à s'établir et que les cas où l'on peut la constater au bout d'un seul cycle menstruel ne doivent pas être très fréquents.

Tous ces faits nous amènent donc aux conclusions suivantes.

1° La dysharmonie hypophyso-ovarienne joue un rôle fondamental dans la genèse de l'hyperfolliculinie « fonctionnelle » ; un rôle accessoire dans l'hyperfolliculinie « organique » (tumeurs ; kystes).

2° L'hyperplasie glandulo-kystique est habituelle dans l'hyperfolliculinie organique, rare dans l'hyperfolliculinie fonctionnelle.

3° Dans tous les cas l'hyperplasie glandulo-kystique demande, pour se produire, non seulement une surcharge importante de l'organisme en folliculine, mais un temps relativement long.

Ce facteur temps se traduira en général d'un point de vue clinique par l'existence d'une aménorrhée au plus, d'un retard des règles au moins.

Causes de la dysharmonie hypophyso-ovarienne.

Les causes de la dysharmonie hypophyso-ovarienne nous sont totalement inconnues et se résument à de pures suppositions. Nous avons déjà vu la notion d'un trouble de réceptivité ovarienne à la stimulation hypophysaire. Les autres facteurs susceptibles de modifier l'équilibre du couple hypophyso-ovarien sont certainement très nombreux. Nous avons passé en revue (chapitre V, p. 41) toutes les relations neuro-hormonales de l'ovaire. Ces relations sont encore plus complexes pour l'hypophyse.

Par conséquent, n'importe quel trouble hormonal ou nerveux peut perturber le fonctionnement de l'hypophyse ou de l'ovaire et par suite celui du couple hypophyso-ovarien.

En bref, cette notion du syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne, qui dépasse d'ailleurs largement le cadre de l'hyperfolliculinie, nous paraît devoir jouer un rôle de plus en plus important en endocrinologie.

Et pour employer les propres termes d'Albeaux-Fernet (9) : « Ce syndrome subira peut-être des modifications restrictives ; il s'enrichira certainement de nombreuses retouches, mais nous croyons que sa description repose sur des faits nombreux et précis lui accordant une place de premier plan dans la séméiologie endocrinienne ».

ROLE DE L'HYPERFOLLICULINIE ET DE LA DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE

CHAPITRE PREMIER

HYPERFOLLICULINE ET FIBROMES

Les résultats de la clinique et de l'expérimentation ont amené de nombreux auteurs à se demander si la surcharge en substances œstrogènes n'était pas la cause de la production des fibro-myomes, ou tout ou moins si elle ne favorisait pas l'apparition de cette affection. Aux États-Unis notamment, nombreux sont les auteurs qui soutiennent la théorie hyperfolliculinique du fibro-myome. D'un point de vue clinique en effet, il est frappant de constater la fréquence avec laquelle on rencontre des fibro-myomes chez les hyperfolliculiniques et d'un point de vue expérimental il est certain que des doses importantes et prolongées de substances œstrogènes provoquent chez l'animal l'apparition de cette néo-formation.

Nous rappelons en quelques mots les différentes conceptions pathogéniques émises au sujet du fibro-myome.

- a) Théorie congénitale de Conheim.
- b) Théorie vasculaire de Klebs, Pillet et Costes.

Les cellules conjonctives embryonnaires de l'adventice des capillaires utérins seraient l'origine du nodule tumoral d'abord myomateux, puis fibro-myomateux.

Les recherches d'Essen-Muller, de Keiffer, de Grynfeldt se sont inscrites en faux contre ces théories.

c) Théorie infectieuse de Virchow, reprise par Pillet et Claisse, aujourd'hui abandonnée.

d) Théorie ovarienne ou mieux endocrinienne dont l'hyperfolliculinique est la principale.

Historique.

En 1879, Lawson-Tait (706) rapporte trois observations dans lesquelles l'ablation des ovaires, légèrement augmentés de volume et scléro-kystiques, fut suivie de l'arrêt d'hémorragies importantes. Il fut tellement frappé de ces faits qu'il émit l'hypothèse que les hémorragies des fibro-myomes pouvaient être sous la dépendance de la formation kystique de l'ovaire. En 1891, Schmal trouve la muqueuse utérine atrophiée au niveau du fibro-myome ; par contre, dans des points éloignés de la tumeur, il trouve au contraire une hypertrophie glandulaire. Ces faits sont confirmés par Curtatolo et Patnaud, et Borissoff en 1895. En 1898, Fraenkel (463) établit déjà un rapport entre le fibro-myome, la fertilité et la stérilité. En 1911, Seitz (1052) pense que les hormones ovariennes peuvent être une cause d'accroissement de fibro-myome. En 1924, Courrier (270) constatait l'existence d'une substance œstrogène dans certaines tumeurs fibromateuses de l'utérus, fait qu'il confirma ultérieurement après la découverte de la folliculine.

Les travaux expérimentaux.

En 1926, Courrier et Potvin (291), étudiant la réaction de l'utérus de lapine castrée à l'injection de liquide folliculaire de vache (2,5 cm³ quotidiennement pendant 7 jours) mettaient en évidence :

- des modifications de la muqueuse et du chorion ;
- une forte réaction de la musculature avec hyperplasie et hypertrophie des fibres lisses.

Courrier et Kehl (287) confirment ces résultats en 1933, de même que Pierson (955) en 1934. La même année David, Freud et de Jongh (324) déterminent chez la lapine et la rate castrée une hypertrophie de l'utérus avec transformation fibreuse en injectant quotidiennement pendant plusieurs semaines de 10 à 1.000 U. S. Lacassagne (677) en 1935 confirme ces résultats. Ses conclusions sont en effet les mêmes, mais en plus, l'examen comparatif des organes génitaux lui permet de suivre les modifications progressives de l'utérus : hypertrophie régulière ; puis apparition de bosselures sur la surface externe de l'organe. Chez une lapine ayant survécu plus de deux ans la muqueuse utérine avait complètement disparu et l'organe était exclusivement constitué d'un « tissu ayant l'aspect histologique d'un fibro-myome ». Dans l'ensemble, l'auteur obtient une *transformation fibro-myomateuse de l'utérus*, une prolifération œdémateuse du col et une sorte d'adénose de la trompe. En 1937 et 1938, Korenchewsky et Hall (660) et Del Castillo et Sammartino (195) obtiennent avec des doses prolongées de substances œstrogènes une prolifération aty-

pique de l'épithélium glandulaire de la glande mammaire chez la souris, de la pré-hypophyse et de la muqueuse utérine et cervicale dans différentes espèces.

Il y a de même fibrose du myomètre (Corner, 251) et l'apparition de nodules du fibro-myome sous la muqueuse (Nelson, 867, 868).

Mais des travaux plus précis avec des doses non pas tellement plus intenses mais plus prolongées, montrent que le benzoate d'œstradiol est capable de provoquer non seulement des phénomènes de fibrose au niveau de l'utérus mais encore dans toute la cavité péritonéale. C'est ainsi que dans toute une série d'expériences, Lipschütz et ses coll. (737, 738, 740, 741, 742) de 1936 à 1939, Deanesly et Parkes (329), Loeb et Simpson (752), Loeb, Suntzeff et Burns*(753), Custo (307), Moricard et Cauchoix, 840, 841) en 1939, en ont fait la preuve. Ce dernier (Cauchoix, 196) avec des injections hebdomadaires de 1 à 5 mgr. de benzoate d'œstradiol, constate sur 15 animaux traités, 87 p. 100 de fibromes encapsulés de l'utérus. En même temps, la muqueuse utérine réagissait d'une façon constante suivant le mode hyperplasique. Et dans un certain nombre de cas, on trouvait des lésions fibromateuses dans des endroits les plus variés : au niveau du péritoine, de la fosse lombaire, du pôle inférieur du rein, de la cloison vésico-vaginale, sur le psoas, au-devant des insertions costales du diaphragme, de la grande courbure de l'estomac, etc... Mais ces auteurs font remarquer que le fibrome expérimental diffère sensiblement du fibro-myome de la femme, d'une part par ses caractères histologiques (prédominance extrême du tissu fibreux), d'autre part par son caractère topographique, le fibro-myome restant une affection bien spéciale à l'utérus et n'ayant jamais les localisations rencontrées dans l'expérimentation. D'autres travaux de Moricard (897) en 1939 montrent que la vitamine C semble accentuer les néoformations fibreuses et favoriser l'extension abdominale ; et que d'autre part, l'injection de diéthylstilbestrol à la dose de 0,25 mgr. par semaine pendant plusieurs mois entraîne une fibrose nettement moins importante que celle provoquée par le benzoate d'œstradiol mais provoque par contre une hyperplasie glandulo-kystique remarquable de la muqueuse utérine.

Les expérimentations de Lipschütz et ses coll. (738) qui portent sur 24 cobayes femelles châtrées, traitées pendant 4 mois par des doses de benzoate d'œstradiol (progynon B, oléosoluble de Schering) de 1 à 4 mgr. au total, c'est-à-dire à des doses considérablement plus faibles que celles de Cauchoix avaient néanmoins trouvé des résultats identiques.

En 1939 (741) ces auteurs refont la même expérience avec des inclusions sous-cutanées de tablettes d'œstrone, les néoformations apparaissent 3 semaines après l'ingestion et « le degré de tumorigénèse est plus grand qu'avec la folliculine en injection ». Custo (307), expérimentant sur 34 cobayes, fait apparaître dans presque tous les cas

avec 145 mgr. de folliculine des tumeurs fibromateuses au niveau de l'utérus, des ganglions mésentériques, de la rate et du foie.

Pour expliquer la généralisation de la fibromatose, Lipschütz avait émis l'hypothèse qu'une prolifération des endothéliums coelomiques, lymphatiques et vasculaires participaient à la formation de cette tumeur.

Enfin et surtout récemment (1942) Lipschütz (737) a apporté un argument capital à la théorie hyperfolliculinique du fibrome, qui peut être considéré comme une véritable contre-expérience. Cet auteur a en effet constaté dans une série d'expériences parallèles à celles dont nous venons de parler, que si l'on ajoutait aux injections de folliculine des injections de progestérone dans la proportion de 50 pour 1, *pas un fibrome ne se développait* ; et ceci sur une période de trois ans.

Un certain nombre de faits se dégagent de ces travaux expérimentaux.

1° D'une façon à peu près constante, l'administration de substances œstrogènes provoque chez l'animal des néoformations fibromateuses. Il semble que la durée du traitement par substances œstrogènes ait plus d'importance pour l'obtention de ces néoformations que la quantité totale injectée.

2° Il faut opposer la rapidité avec laquelle l'endomètre utérin réagit à l'action de la folliculine et la lenteur relative avec laquelle le muscle utérin réagit.

3° Les tumeurs expérimentales sont essentiellement constituées par du tissu fibreux, sont en général sous-séreuses et leurs localisations sont multiples.

Les fibro-myomes chez la femme sont au contraire à prédominance musculaire, le plus souvent interstitiels strictement localisés à l'utérus.

Notons pourtant que pour certains, les tumeurs expérimentales sont des fibro-myomes et non des fibromes purs (Lacassagne, 677 ; Lipschütz et Vargas, 741 ; photo IV, p. 1315).

4° L'adjonction de progestérone dans une proportion donnée empêche la formation du fibrome (Lipschütz, 737).

Rapports entre les fibro-myomes et l'hyperfolliculinie.

1° **Fibro-myomes et hyperplasie glandulo-kystique.** — Les Américains avec Moench (829), King (646), Blair (100) et surtout Witherpoon (1183, 1184, 1186, 1187, 1188), Schuschania (1039) en Allemagne, ont défendu avec chaleur la théorie hyperfolliculinique du fibro-myome et apportent des statistiques imposantes (voir tableau VIII). Ce tableau mérite quelques remarques complémentaires :

a) Le pourcentage d'hyperplasie glandulo-kystique dans les fibromes est extrêmement variable suivant les auteurs. Alors qu'il est de 100 p. 100 pour Witherspoon, il n'est que de 15 p. 100 pour Cauchoix.

TABLEAU VIII. — *Fibromes, hyperplasie glandulo-kystique et ovaires scléro-kystiques.*

Auteurs	Nombre de fibromes	Hyperplasie glandulo-kystique		Ovaires scléro-kystiques	
		Nombre de cas	o/o	Nombre de cas	o/o
Miller	150 (noires)	?		120	80
Bowers	448		16	43	9
Witherspoon	83	83	100	83	100
	124	124	100	124	100
	125 (noires)	125	100	120	96,8
Cotte, Martin et Rochet	23	10	43	?	?
King	117	83	71	?	?
Graves	26	11	44	?	?
Kanter, Klavans et Bauer	100	53	53	13	13
Payne	1.017	172	17	?	?
Blair	83	66	81	?	?
Counseller et Bédard	523	?	?	72*	52
Cauchoix	26**	4 + 6 hyper. simples	18	6	23

* L'auteur dit simplement « lésions ovariennes » sans préciser.

** Voir explications dans le texte.

b) Ces différences tiennent certainement au fait que les différents auteurs ne sont pas d'accord sur la définition à donner au terme hyperplasie glandulo-kystique. Nous y avons insisté au chapitre VI, nous n'y reviendrons pas. C'est ainsi que Cauchoix, sur ses 26 cas, trouve 10 aspects hyperplasiques, 4 hyperplasies glandulo-kystiques proprement dites, soit près de 40 p. 100 d'hyperplasie et 15 p. 100

d'hyperplasie glandulo-kystique ⁽¹⁾. C'est ainsi que Kanter, qui donne 53 p. 100 d'hyperplasies, n'a en réalité que 9 hyperplasies glandulo-kystiques si l'on regarde sa statistique de plus près. En effet, dans le détail de ses 53 hyperplasies, on trouve des aspects variables.

Hyperplasies glandulaires	27
Hyperplasies interstitielles	14
Hyperplasies kystiques	5
Les trois combinées	4
Polypoides	3

Il est donc extrêmement vraisemblable que les auteurs qui apportent des pourcentages impressionnants d'hyperplasies glandulo-kystiques ont en réalité appelé kystique ce qui n'était qu'hyperplasie simple. Aussi le critère proposé par Martzloff, puis Moricard, et qui se basent sur un diamètre minimum de 250 μ pour les tubes glandulaires pour parler d'hyperplasie glandulo-kystique semble indispensable. Et il est fort probable que si, dans les travaux à venir, on se base sur ce critère les pourcentages d'hyperplasie glandulo-kystique dans les fibro-myomes seront considérablement modifiés.

2° **Hyperplasie glandulo-kystique et fibro-myomes.** — Les statistiques de Witherspoon, Graves, Novak et Martzloff, si elles ne concordent pas en valeur absolue, concordent en ce sens que toutes trois elles trouvent un pourcentage de fibromes supérieur à 50 p. 100 dans l'hyperplasie glandulo-kystique, ce qui est tout de même assez considérable (voir tableau IX).

Goecke (517), sans donner de chiffres, trouve qu'à la période pré-ménopausique et ménopausique « l'augmentation du volume utérin s'associe le plus souvent à l'existence d'un fibro-myome ».

Par contre, celles de Payne, Schroeder et Varangot donnent des pourcentages beaucoup plus faibles.

Toutefois le chiffre donné par Varangot mérite d'être précisé. Car s'il n'a rencontré que 23 fibro-myomes sur 128 hyperplasies glandulo-kystiques par tumeur de la granulosa, soit 18 p. 100, il a par contre trouvé 98 fois un utérus augmenté en masse, soit 76 p. 100 des cas. Or les observations de Witherspoon (1183) présentent la particularité suivante ; les malades furent opérés une première fois pour une cause différente de celle de fibrome et à cette première intervention, on constata 26 hyperplasies. Or, dans un délai variant de 4 mois à 4 ans ces 26 malades furent réopérés pour fibro-myomes.

(1) Il fait porter sa statistique sur 22, n'y faisant pas rentrer 6 fibro-myomes s'accompagnant de tumeurs de l'ovaire, mais en fait cela fait 28 cas. Nous ne mettons que 26 car dans ces deux cas la muqueuse n'a pas été examinée (obs. III et XIV).

Cette publication est extrêmement intéressante car elle montre qu'un fibro-myome demande un temps souvent appréciable pour se développer. Nous y reviendrons plus loin. Toujours est-il qu'en ce qui concerne les 98 cas de Varangot à utérus augmentés de volume en masse, il s'agissait vraisemblablement d'utérus pré-fibromateux dont un certain nombre ont dû évoluer vers le fibro-myome.

TABLEAU IX. — *Hyperplasie glandulo-kystique et fibromes.*

Auteurs	Nombre de cas d'hyperplasie glandulo-kystique	Fibromes	
		Nombre de cas	o/o
Witherspoon . . .	83	83	83
	124	124	124
	125 (noires)	125	125
	26	*	
Novak et Martzloff. .	32	23	72
Payne	496 pré-ménopausiques	146	29
	38 post-ménopausiques	8	21
Schroeder	53	19	36
Varangot	128 (Tumeurs de la granu- lulosa)	23	18**
	1.079	551	51
* Voir explication dans le texte.			
** Id.			

Il faut faire remarquer à propos de ces tableaux la fréquence avec laquelle les fibromes semblent survenir dans la race noire.

Le fait est noté depuis longtemps et s'explique mal en dehors d'un facteur racial (Alsobrook, 24 ; Miller, 816) et pourtant Balloch (54) fait remarquer que ces tumeurs semblent inconnues dans les tribus sauvages.

3° **Fibro-myomes et ovarite scléro-kystique.** — Nous avons vu que l'ovarite scléro-kystique était une manifestation extrêmement fréquente dans l'hyperfolliculinie. Il était donc intéressant de chercher dans quels rapports on constatait cette lésion chez les malades atteintes de fibro-myomes. Ces rapports sont connus depuis longtemps (Claisse, 222 ; Debenedetti, 331 ; Frankl, 478 ; Frankl et Klaffen, 479) et plaident pour la théorie endocrinienne, sinon hyperfolliculinique du fibrome. On peut voir sur le même tableau que les résultats sont aussi fort disparates. Il est vraisemblable que dans de nombreux cas

où l'on s'est borné à une intervention conservatrice sans ovariectomie, de nombreux cas d'ovarite scléro-kystique ont pu passer inaperçus à un examen superficiel au cours de l'opération. Quoi qu'il en soit, cette lésion ovarienne, qui elle, n'est pas sujette aux mêmes erreurs d'interprétation que l'hyperplasie glandulo-kystique, n'en reste pas moins très fréquente chez les fibromateuses.

4° **Fibro-myome et stérilité.** — On peut voir sur le tableau X le pourcentage de stérilité que différents auteurs ont trouvé chez des

TABLEAU X. — Stérilité et fibromes.

Auteurs	Fibromes Nombre de cas	Femmes mariées	Stérilité	
			Nombre de cas	o/o
Cullen, Phillips, Olhausen et Lynch.	?	+	?	30
Bowers	476	?	144	32
Miller	150	?	75	50
Kauter, Klavans et Bauer	100	?	35	35
Gusserow	959	?	208	21
Mme Radwska . . .	436	?	211	48
Counseller et Bedard.	388	+	206	53
Lynch	306	+	102	33
Total	2.815		1.081	38

malades atteintes de fibro-myome. Les statistiques sont assez concordantes puisque le chiffre le plus bas est de 21 p. 100 pour Gusserow (337) et le chiffre le plus haut de 53 p. 100 pour Counseller et Bédard (268). Il faut ouvrir une parenthèse à propos de la statistique de ces derniers auteurs. En fait ils donnent le chiffre de 36,6 p. 100. Nous rapportons le détail de ces observations car il nous semble que ce chiffre n'est pas exact. Ces auteurs, en effet, négligent complètement les 64 fausses couches rencontrées dans leur statistique (cf. tableau XI).

Évidemment il faut s'entendre sur le terme stérilité ; mais si l'on veut bien admettre comme définition de la stérilité, l'impossibilité pour une femme d'avoir un enfant vivant, c'est-à-dire de mener une grossesse à terme ; la fausse couche rentre indiscutablement dans les cas de stérilité. Elles méritent d'autant plus de rentrer dans la statistique présente qu'on connaît la fréquence des stérilités, dans l'hyper-

folliculinie, et qu'il est vraisemblable qu'un bon nombre des fausses couches des fibromateuses sont précisément d'origine hormonale. Si l'on ajoute donc aux 142 cas de stérilité « absolues », les 64 cas de fausses couches on arrive au total de 206, soit 53 p. 100 (Et l'on élimine encore 7 fausses couches, survenues dans l'évolution ultérieure des grossesses existant au moment de l'intervention). Lynch (764) d'ailleurs fait rentrer les fausses couches dans sa statistique qui atteint 33 p. 100.

TABLEAU XI. — *Statistique de COUNSELLER et BÉDARD*

basée sur l'étude de 388 fibromateuses mariées.

Pas d'information sur la stérilité	8	soit	2,4 0/0
Grossesses	238	»	61 »
dont {			
Fœtus à terme. . . .	152	(63 0/0)	
Fausses couches . . .	64	(27 0/0)	
Grossesses en cours . .	22	(9 0/0)	
	238		
 Stérilité	 142*	 36,6 0/0	
	388		100 0/0

* Si l'on ajoute aux 142 cas de stérilité les 64 fausses couches, on obtient 206 cas, soit 53 0/0 et non 36 0/0.

Un certain nombre de causes d'erreurs viennent de ce que, d'une part, certains auteurs dont nous n'avons pas les cas détaillés, ont pu faire ou ne pas faire rentrer les fausses couches dans leurs statistiques, et d'autre part, qu'ils ne précisent pas tous s'il s'agissait de femmes mariées. Néanmoins ces variations sont assez minimes pour qu'on puisse faire sans trop fausser la vérité, le total de ces observations. Ce total donne 1.081 cas de stérilité chez 2.815 femmes atteintes de fibro-myome, soit 38 p. 100 de stérilité.

Or, d'après Young et Williams (cité par Witherspoon (1183) la stérilité chez la femme normale ne dépasse guère 10 p. 100. Il y a donc un rapport certain de cause à effet entre le fibro-myome et la stérilité, quel est-il ?

a) *LE FIBRO-MYOME CAUSE DE STÉRILITÉ.* — Cela semble indiscutable. D'une part, le fibro-myome peut s'opposer à la nidation de l'œuf ou à son évolution. D'autre part, l'infection annexielle fréquemment associée, est une autre cause de stérilité.

Enfin le fait que des femmes stériles puissent mener une grossesse

à terme après une myomectomie est une preuve certaine de l'action stérilisante des fibromes dans certains cas.

b) *LA STÉRILITÉ CAUSE DES FIBRO-MYOMES.* — L'âge moyen des fibromes se situe entre 30 et 50 ans dans la majorité des cas ; 78 p. 100 des cas pour Counseller et Bédard (268) dont la statistique porte sur 523 cas ; 77 p. 100 des cas pour Lynch (764) dont la statistique porte sur 683 cas ; 65 p. 100 pour Kanter (628) qui se base sur 100 cas ; 77 p. 100 pour P. H. Smith (1084) qui se base sur 1.200 hystérectomies ; 73 p. 100 des cas pour Costolow (254) qui se base sur 1.000 cas. Or l'âge de la première grossesse chez la femme se situe avant 30 ans. On peut donc arguer de ces faits pour dire que dans les cas où le fibro-myome coexiste avec la stérilité, cette dernière existait antérieurement au fibro-myome et qu'elle n'en est pas la conséquence.

On a invoqué différents mécanismes pour expliquer la genèse du fibrome par la stérilité.

1° Les partisans de la théorie hyperfolliculinique du fibrome estiment que la stérilité n'est pas cause du fibrome, mais que stérilité et fibrome ont une cause commune, l'hyperfolliculinie. Et c'est parce que les fibromateuses sont hyperfolliculiniques qu'elles sont stériles (nous reviendrons sur cette discussion plus loin).

2° D'autres font intervenir un phénomène local.

C'est parce que la femme est stérile et que le muscle utérin ne subit pas d'hypertrophie physiologique que, sollicité par un stimulus puissant, il devient fibromateux.

On connaît les aphorismes classiques de Pinard (958) et notamment le plus célèbre : « Madame, il faut choisir ; ou des enfants, ou le risque d'un fibrome » !

Cette conception était d'ailleurs bien antérieure à Pinard. Elle est déjà professée par Bayle en 1813 qui l'expose parfaitement lorsqu'il dit : « Les femmes qui, étant mariées, n'ont pas d'enfants et celles qui n'en ont qu'un ou deux sont plus exposées à avoir des corps fibreux dans la matrice que celles qui en ont eu un plus grand nombre, de sorte qu'il paraît, d'après les résultats de nos recherches, que la matrice est plus disposée à la production des corps fibreux lorsqu'elle n'est point modifiée par la grossesse, que lorsqu'elle est à différentes reprises distendue par le produit de la conception » (69).

Cette théorie soutenue par Emmet en 1879 (392), en 1900 par Claisse (222) a été reprise par Lynch (764) et par P. Petit-Dutaillis (952) pour qui « le fibrome utérin n'est que le produit d'un potentiel inutilisé pour ses fins normales ».

Pour Polak il y a un facteur mixte : C'est un trouble hormonal (hyperpituitarisme) qui serait la cause d'un utérus antéfléchi, antéversé et relativement volumineux. Cet utérus en l'absence de maternité serait voué aux fibro-myomes.

3° D'autres enfin font intervenir des facteurs poly-hormonaux et certains dysfonctionnements glandulaires.

La théorie hyperfolliculinique du fibrome.

Ainsi qu'on peut le voir les auteurs ne sont pas unanimes sur la fréquence avec laquelle ces lésions (hyperplasie glandulo-kystique, ovarite scléro-kystique, stérilité) coexistent avec le fibro-myome. En fait, ils se partagent en deux groupes, ceux qui avec Witherspoon et Lipschütz soutiennent la théorie hyperfolliculinique du fibrome et ceux qui, avec Payne, Mocquot et ses élèves soutiennent que si « le rôle de croissance de l'hyperfolliculinie sur le fibrome est manifeste, son action génétique est discutable.

a) *Arguments contre la théorie hyperfolliculinique du fibrome.* — 1° Certains auteurs comme Moricard ne trouvent qu'un faible pourcentage d'hyperplasie glandulo-kystique chez les fibromateux : 40 p. 100 d'hyperplasie dont 15 p. 100 d'hyperplasie glandulo-kystique dans la thèse de Cauchoix (196) ; pas du tout dans la thèse de Desfossés (343).

De plus, les dosages hormonaux, loin de montrer des taux élevés de folliculine, montrent au contraire parfois une folliculinurie inférieure à la normale comme dans deux cas de Dubreuil, Massé et Demange (385).

Mais rien ne prouve dans cette dernière éventualité qu'il ne s'agisse pas d'une rétention des substances œstrogènes.

Ces faits incitent donc à chercher autre part la genèse des fibromyomes (Bowers, 119 ; Payne, 949 ; Cotte, 262).

2° Varangot (1142) fait remarquer que les résultats d'une longue série d'autopsies montrent que l'on retrouve un fibrome chez une femme sur cinq.

Or, sur 128 cas de tumeurs de la granulosa s'accompagnant d'hyperplasie glandulo-kystique présentés dans sa thèse, il n'y aurait que 18 p. 100 de myomes, c'est-à-dire une proportion ne sortant pas de la normale.

« Enfin si le fibrome était la conséquence d'un état hyperfolliculinique permanent, on devrait plus souvent observer des récidives à la suite de myomectomies. Or, la plupart des statistiques sont d'accord pour constater la grande fréquence des guérisons complètes après les interventions conservatrices. Le travail le plus important paru sur la question, celui de Counseller et Bédard, portant sur 523 myomectomies faites entre 1925 et 1934, à la Mayo-Clinic, ne rapporte que 20 p. 100 de récidives.

Toutes ces considérations montrent qu'il est impossible de considérer actuellement l'apparition des fibro-myomes utérins comme la

conséquence d'un état permanent d'hyperfolliculinie » (Varangot, 1142).

3° Le fibrome expérimental est histologiquement différent des fibromes cliniques, en ce sens que le premier est à prédominance fibreuse et que le deuxième est à prédominance musculaire (Lipschütz et ses coll., 738, 741 ; Moricard et Simard, 847 ; Moricard et Cauchoix, 840, 841 ; Cauchoix, 196 ; David, Freud et de Jongh, 324 ; Courrier et Kehl, 287 ; Pierson, 955 ; Bécélère, 75).

b) *Discussion.* — 1° Si l'on veut bien admettre notre façon de voir sur l'aspect de la muqueuse utérine on conviendra que non seulement les statistiques données et la fréquence de l'hyperplasie qu'on y rencontre gardent toutes leurs valeurs, mais que des hyperfolliculinies telles que nous les avons décrites et qui ne sont pas suffisantes pour entraîner des lésions muqueuses en trois semaines, peuvent l'être pour faire apparaître en plusieurs années des réactions fibro-myomatueuses au niveau de l'utérus.

C'est ainsi que dans l'observation ci-dessous l'hyperfolliculinie ne fait pas de doute pour nous malgré un endomètre au stade folliculo-lutéinique.

OBS. VI. — M^{me} A..., 36 ans, sans profession, mariée, vient consulter en mai 1943, pour ménorragies et signes fonctionnels pré-menstruels; ces symptômes, qui se sont accentués ces derniers temps, existent depuis près de 4 ans sans cause déclanchante apparente.

Premières règles : 14 ans. 4/24. Croissance non modifiée. Légère exophtalmie datant de cette époque.

Il y a 7 ans, à l'occasion d'un engraissement de 10 kg. en un an, les règles deviennent beaucoup plus abondantes. Depuis 3 ans enfin elles durent en moyenne 6 à 8 jours, très abondantes. Ces derniers mois, véritables hémorragies de 10, 15, 21 jours, s'accompagnant de caillots.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Gonflement abdominal. Poussée mammaire (parfois un peu de sang à gauche), signes neurotoniques. Pas de syndrome du 14^e jour.

Leucorrhée abondante. Pas de pollakiurie.

Obstétrique. — Une grossesse normale (fils de 17 ans bien portant). Une fausse couche provoquée. Pas de mesures prophylactiques.

Endocrinologie. — Thyroïde normale. Laxité ligamentaire.

Troubles digestifs de ptose. Taille : 1,59 m. Poids : 75 kg. (+ 6 kg.).

Examen. — Petites lèvres assez développées, très pigmentées.

Gros col largement entr'ouvert. pH : 6,2.

Gros utérus dur en masse, médian, fibromateux, de taille d'un utérus gravide de 2 mois.

A₃P₃G₄. Seins gros; sans tubercules de Montgomery. On ne sent aucune induration suspecte pouvant expliquer l'écoulement sanglant en dehors du fibrome.

Première biopsie cyto-hormonale. — 16^e j. 21. Aspect folliculino-lutéinique. On note en outre un certain degré d'hyperplasie. Deux glandes sont fran-

chement kystiques (diamètre glandulaire : 300 μ). Glycogène : traces (fig. 10, p. 68).

Deuxième biopsie cyto-hormonale. — 22^e j./28. Aspect folliculino-lutéinique. Glycogène : traces.

Traitement. — Trois mois d'hormone mâle (50 mgr. par mois). Les ménorragies disparaissent de même que tous les signes fonctionnels pré-ménstruels. Règles 4/28. Il n'y a plus de caillots. Au bout de 6 mois, les ménorragies reprennent. On reprend le traitement aux mêmes doses. Un an après le résultat se maintient, les signes fonctionnels n'ont pas réapparu.

Conclusion. — Hyperfolliculinie fonctionnelle légère avec fibrome. Aspect folliculino-lutéinique de la muqueuse. L'hormone mâle fait cesser les ménorragies et disparaître les signes fonctionnels.

2° L'argument basé sur ce fait que les fibro-myomes ne récidivent que dans 20 p. 100 des cas après myomectomies est un argument qui peut parfaitement se retourner.

En effet, étant donné l'âge moyen des femmes qui subissent l'intervention et le peu de temps qui les sépare de la ménopause, il est parfaitement plausible d'admettre que cette période de quelques années soit insuffisante pour permettre le développement d'un nouveau fibro-myome. En effet, un certain nombre d'auteurs ont constaté qu'en clinique l'évolution des fibro-myomes était longue. Schorler (cité par Lynch, 764) put suivre en 1880 (à une époque où les opérations étaient rares et dangereuses) l'évolution de 18 fibromes et constata que leur croissance était longue. *Il fallait 5 ans pour qu'un fibrome atteignît le volume d'un poing ; 13 ans pour atteindre le volume d'une tête d'enfant.* Par suite on conçoit facilement qu'une hyperfolliculinie capable d'entraîner une stérilité immédiate n'entraîne la formation d'un fibro-myome qu'à beaucoup plus longue échéance.

C'est aussi l'opinion à laquelle s'arrête Costolow (254) pour qui le fibrome préexiste bien avant le moment où il est diagnostiqué.

Plus caractéristiques encore sont les 26 cas de Witherspoon (1183) où une première intervention non pratiquée pour fibrome montre 26 hyperplasies glandulo-kystiques et pas de fibromes et où l'on dut réopérer les 26 malades dans les 4 mois à 4 ans suivants pour un fibrome que cette fois on trouva. Enfin la myomectomie peut avoir par elle-même une action curatrice. On connaît l'influence de cette intervention sur le goitre, par exemple. Ulmann (1140) au Congrès de Chirurgie de 1909 cite cette belle observation : « C'était une femme qui avait un gros myome et un goitre très gros ; j'aurais voulu enlever ce dernier, mais la femme n'a pas consenti à l'opération du goitre. Elle a voulu à tout prix que le myome, qui lui causait des hémorragies formidables, fût enlevé le premier. Quelle fut ma surprise quand, peu de temps après la myomectomie, le goitre avait presque disparu ! Depuis ce premier cas, j'ai exécuté bien souvent

la myomectomie chez des femmes atteintes d'un goitre avec des résultats identiques ».

3° Seul l'argument autopsique aurait plus de valeur. Faudrait-il encore s'entendre sur le sens qu'on donne en clinique au terme : fibrome. S'il s'agit de fibromes qui, dans leur généralité ne se sont manifestés cliniquement par aucun signe physique, et qui ne sont que des découvertes macroscopiques, voire microscopiques, les hyperfolliculinies fonctionnelles dont nous avons parlé ne peuvent-elles en être responsables ?

Car d'un point de vue clinique le pourcentage des fibromes est loin d'être de 20 p. 100. Pinard (958), sur 21.891 femmes, trouve 171 fibromes, soit 0,77 p. 100. Nous sommes donc loin de compte. Et les pourcentages moyens de fibromes dans l'hyperplasie glandulokystique (51 p. 100) semblent alors très éloquents.

c) Arguments en faveur de la théorie hyperfolliculinique du fibrome. — Cette théorie principalement soutenue par Witherspoon est étayée sur un certain nombre d'arguments.

1° Les travaux expérimentaux dont les résultats sont unanimes, nous l'avons vu, quant à la production des lésions fibromateuses chez l'animal par de fortes doses de substances œstrogènes. Que ces lésions ne soient pas exactement superposables d'un point de vue histologique et topographique ne constitue à notre avis qu'une nuance. Cette nuance tient peut-être uniquement à l'animal réactif car il existe chez les femmes de nombreuses preuves de l'action de la folliculine sur le développement des fibromes.

Enfin la contre-expérience de Lipschütz sur l'action empêchante de la progestérone dans le développement de fibrome nous semble un argument de grande valeur (737).

2° Les statistiques de Witherspoon sont tout de même impressionnantes, même si cet auteur a confondu (ce qui est certain) hyperplasie glandulokystique et hyperplasie. Mais l'histoire des 26 malades que nous avons relatée plus haut, à notre avis, ne prête pas à discussion. On peut avoir des avis différents sur le qualificatif « hyperplasique », à donner à une préparation microscopique, mais les chirurgiens sont en général d'accord pour savoir si un utérus doit être qualifié de fibromateux ou non.

Or ces observations ont un double intérêt. D'abord elles constatent la coexistence de 26 fibromes avec 26 hyperplasies, mais surtout le fait que 26 utérus avec une muqueuse hyperplasique et aucune lésion fibromateuse ont pu devenir en un certain temps 26 utérus fibromateux. Il semble difficile de ne pas faire de relations de cause à effet.

Cauchoux (196) le reconnaît d'ailleurs lorsqu'il dit « certains faits constituent cependant une preuve des relations certaines qui unissent l'hyperfolliculinie et le développement des fibro-myomes ».

3° On ne rencontre guère de fibromes en dehors de la période d'activité génitale de la femme ; jamais avant la puberté ; rarement après la ménopause. Au contraire, les fibro-myomes ont tendance à régresser quand la fonction ovarienne disparaît, et les quelques cas de fibro-myomes post-ménopausiques n'éliminent pas leur genèse hyperfolliculinique étant donné qu'on a fréquemment constaté des hyperfolliculinies post-ménopausiques avec hyperplasie glandulokystique, qu'il s'agisse d'une production extra-ovarienne de folliculine ou d'un stade hyperfolliculinique de la ménopause qui se prolonge.

En tout cas il est rare de voir des fibro-myomes se développer à cette période.

4° La croissance des fibromes est souvent en rapport direct avec l'augmentation du taux des substances œstrogènes de l'organisme.

C'est ainsi que pendant la grossesse ou le taux de folliculine s'élève considérablement on constate très souvent l'augmentation de volume de fibromes, augmentation qui peut être parfois considérable. Portes (963) rapporte l'observation d'une malade de 34 ans présentant un fibrome associé à une ovarite scléro-kystique bilatérale et dont l'augmentation assez considérable de sa tumeur coïncidait avec une augmentation parallèle de la folliculine.

De même des traitements intempestifs à la folliculine peuvent provoquer une rapide augmentation de volume d'un utérus fibromateux (Douay, Bender).

5° La proportion assez grande avec laquelle on rencontre des stérilités dans les fibro-myomes nous semble un argument en faveur de la théorie de Witherspoon. Nous avons vu les arguments invoqués pour expliquer soit le fibrome par la stérilité, soit la stérilité par le fibrome. Que le fibrome puisse être stérilisant c'est indéniable, les preuves opératoires sont là. Il faudrait savoir si ces cas sont fréquents. Cotte (cité par Cauchoix) rapporte 8 cas de grossesses ayant évolué après myomectomie chez 33 femmes antérieurement stériles. C'est un pourcentage assez important (24 p. 100) mais on ne peut se baser sur une seule statistique. D'ailleurs, il n'est pas impossible que la myomectomie soit capable de modifier le fonctionnement ovarien. Les explications de Lynch et Polak sur la possibilité d'un facteur local qui jouerait dans la genèse du fibro-myome nous paraissent assez peu satisfaisantes. Elles sont en tout cas purement hypothétiques.

Quant à l'argument d'âge qui est un argument de valeur pour ceux qui veulent faire des fibromes une cause de stérilité, il n'est par contre nullement en opposition avec la théorie de Witherspoon comme nous l'avons vu plus haut.

Nous avons vu d'autre part qu'expérimentalement on pouvait provoquer la stérilité chez l'animal avec la folliculine et ceci transitoirement, c'est-à-dire qu'avec l'arrêt de la surcharge œstrogène, l'ani-

mal redevient fécondable (chapitre II, p. 7) et qu'enfin en clinique on trouvait fréquemment des femmes stériles chez les hyperfolliculiniques.

Aussi, pensons-nous avec Witherspoon que l'hyperfolliculinie pourrait être considérée comme un commun dénominateur à la stérilité et au fibro-myome. C'est parce qu'il y aurait hyperfolliculinie qu'il y aurait développement d'un fibro-myome et existence d'une stérilité résultant d'un état de la muqueuse utérine ne permettant pas la nidation de l'œuf. La fréquence avec laquelle on trouve des ovarites scléro-kystique dans l'hyperfolliculinie et dans les fibro-myomes renforce cette façon de voir.

6° Les hémorragies, symptômes du fibrome et de l'hyperplasie glandulo-kystique peuvent se rattacher à une cause commune : l'hyperplasie de la muqueuse (King, 646).

Mécanisme de la genèse du fibro-myome.

Admettons un instant la théorie hyperfolliculinique du fibrome. Par quel mécanisme la surcharge en substances œstrogènes provoque-t-elle la néoformation ? La plupart des expérimentateurs semblent muets à ce sujet.

Aussi n'exposerons-nous que l'interprétation de Ferrier, exposée dans la thèse de son élève Sardin (1016).

Chaque fois qu'il se produit au niveau d'un muscle un hématome, si minime soit-il, le caillot ainsi formé s'organise puis a tendance à se transformer en tissu fibreux. Le muscle environnant réagit vis-à-vis de ce caillot et vis-à-vis de ce tissu fibreux comme devant un corps étranger et s'hypertrophie. L'hyperfolliculinie favoriserait ce mécanisme pour ainsi dire physiologique, de deux façons :

1° L'action de la folliculine en excès favorise la congestion utérine et la formation d'hématomes

2° La dysharmonie hypophyso-ovarienne résultant de l'hyperfolliculinie retentit sur l'hypophyse et ralentissant l'activité de cette dernière. Il s'ensuit donc une certaine insuffisance hypophysaire. Celle-ci se traduit au niveau de l'utérus par un relâchement des fibres musculaires, relâchement qui favorise la formation de l'hématome.

Cette interprétation permet d'expliquer notamment les différences apparentes entre les fibromes expérimentaux et les fibromes de la femme.

Schématiquement le fibrome expérimental est essentiellement fibreux et le fibrome de la femme est un fibro-myome autant myomateux que fibreux.

La théorie de Ferrier permet d'expliquer ces divergences. En effet, la réaction myomateuse, secondaire à la réaction fibreuse, demande un certain temps à se produire, et si un muscle peut s'atrophier en

quelques mois, il ne s'hypertrophie pas en quelques mois. Il y a donc un facteur temps qui semble capital.

Et en cela on rentre dans les vues de ceux qui, nous l'avons vu, pense qu'un fibro-myome demande très longtemps à se constituer.

Or, si l'on prend par exemple les expériences de Cauchoux (196) on voit que son expérimentation porte sur 4 mois 1/2. Au bout de ce temps la réaction est presque uniquement fibreuse.

Lipschütz et Vargas (741), par contre, qui n'ont sacrifié leurs animaux qu'au bout de 14 mois, disent textuellement que « microscopiquement les tumeurs expérimentales obtenues sont des fibro-myomes et non des fibromes purs ».

Le facteur temps semble donc avoir joué un rôle considérable, et avoir permis au muscle de réagir à la formation fibreuse en s'hypertrophiant et en donnant naissance à un myome.

Pourquoi, dira-t-on, un hématome entraîne-t-il la formation d'un fibrome au niveau de l'utérus alors qu'un hématome des fessiers (créé par l'injection de sang dans la fesse par exemple) se résorbe ?

Ferrier répond à cette objection de la façon suivante. Au niveau d'un muscle quelconque l'hématome se résorbe avant que le caillot n'ait le temps de s'organiser car le temps de coagulation est normal. Au niveau de l'utérus, au contraire, le caillot s'organise immédiatement et n'a pas le temps de se résorber, car le temps de coagulation du sang des veines utérines est extrêmement raccourci, ainsi que l'ont montré des prélèvements au cours d'interventions chirurgicales pour fibrome.

En conclusion, nous dirons que les résultats expérimentaux et cliniques montrent d'une façon certaine le rôle que joue l'hyperfolliculinie dans le développement des fibromes. Ceci est admis par tous les auteurs. Quant au rôle génétique de ce trouble hormonal qui n'est pas admis par tous, il semble pourtant bien vraisemblable. Mais il semble que certaines conditions encore inconnues soient nécessaires au déclenchement de ce pouvoir génétique, en d'autres termes que si l'hyperfolliculinie paraît une condition nécessaire à l'apparition et au développement des fibro-myomes elle n'est peut-être pas une condition suffisante.

CHAPITRE II

HYPERFOLLICULINIE ET STÉRILITÉ

Nous n'avons pas trouvé dans les communications françaises ou étrangères relatant des cas d'hyperfolliculinie avec hyperplasie glandulo-kystique, le pourcentage des stérilités qu'on pouvait constater chez ces malades.

Nous avons vu que le pourcentage des stérilités, chez les fibromateuses, est considérablement plus élevé que chez des femmes non fibromateuses.

Mais : 1° la preuve de la genèse hyperfolliculinique du fibro-myome n'est pas admise par tous les auteurs ; et 2° le fibro-myome peut être stérilisant par lui-même.

Par l'effet heureux du traitement par le corps jaune dans les cas de stérilités supposées hormonales et dans la maladie des avortements est reconnu à peu près unanimement.

Voyons d'abord comment se présente le problème d'un point de vue expérimental.

EXPÉRIMENTATION

Il est possible de provoquer expérimentalement la stérilité par voie hormonale, que ce soit par transplantation d'ovaires (Bondi et Neurath, 107 ; Gostimirovic et Kraemer, 521 ; Haberlandt, 539, 540) ou par injection de folliculine (Haberlandt, 539, 540).

Mais l'injection de corps jaune reste sans effet pour cet auteur.

De même Fellner (419, 420) constate une réduction de la fertilité avec des doses moyennes de folliculine (0,65 à 32,5 γ par jour) mais répétées pendant 4 à 10 mois. De même Wade et Doisy (1161) constatent chez la rate avec des doses identiques, données pendant 143 à 316 jours, une diminution très nette de la reproduction.

Ces résultats sont confirmés par de Jongh (620) sur la souris et par Clauberg (226) ; par Pincus et Kirsch (959) sur la lapine. Les stérilités ainsi obtenues sont transitoires.

STÉRILITÉ DANS L'HYPERFOLLICULINIE

Nous avons vu au chapitre précédent les rapports entre la stérilité et les fibro-myomes, et nous avons rattaché la fréquence des stérilités dans les fibro-myomes et celle des fibro-myomes chez les femmes stériles à un facteur commun : l'hyperfolliculinie. Cette opinion peut prêter à discussion. La théorie hyperfolliculinique du fibro-myome, en effet, n'est pas admise par tous les auteurs.

Ce qui semble certain par contre, comme le montre l'expérimentation, c'est que l'excès de folliculine favorise la stérilité et partant, constitue une cause de stérilité, la plus fréquente des causes hormonales selon nous (tableau XII).

TABLEAU XII. — Stérilité dans l'hyperplasie glandulo-kystique.

	<i>Hyperplasie glandulo- kystique</i> Nombre de cas	<i>Stérilité</i>	
		<i>Nombre de cas</i>	<i>o/o</i>
Gœcke	146	53	36
Adler	62	22	35

Quelles sont ces causes hormonales ? Une fois qu'on a éliminé les causes mécaniques, l'azoospermie et les maladies d'ordre général on arrive nécessairement à la notion d'un trouble fonctionnel hypophyso-ovarien.

Qu'il s'agisse d'une absence d'ovulation ou d'une muqueuse utérine inapte à recevoir l'œuf fécondé, on est toujours ramené à la notion d'un trouble hormonal, puisque l'ovulation comme la muqueuse en dentelle, sont sous l'action directe de la sécrétion hormonale hypophyso-ovarienne.

Suivant les cas ce trouble hormonal pourra consister :

a) **En une insuffisance de sécrétion folliculaire.** — Le mécanisme en est assez simple. En vertu du principe que les doses fortes de folliculine inhibent l'hypophyse, la production de F. S. H. par cette glande est freinée et la maturation folliculaire ne se fait pas. Le cycle est donc anovulatoire et la muqueuse utérine reste au stade folliculinique. Cette explication, bien que purement théorique, semble vérifiée par les faits. Castillo (194) a réussi à prévenir chez la lapine,

par l'injection de folliculine, l'ovulation provoquée par le coït. Cliniquement Mazer et Ziserman (791) constatent que 24 fois sur 41 examens, l'endomètre de femmes stériles reste au stade folliculinique dans la période pré-menstruelle.

b) Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, il s'agira d'un **hyperfonctionnement du corps jaune**. Le rapport nécessaire entre le taux de progestérone et de folliculine n'existant plus, l'endomètre ne pourra subir la transformation pré-gravidique nécessaire à la nidation (Simonnet et Robey, 1073).

c) Dans d'autres cas enfin, de beaucoup les plus fréquents, il y aura, soit **surcharge en œstrogènes** soit **insuffisance lutéinique**, et que ce soit par absence d'ovulation ou insuffisance de préparation de l'endomètre, il y aura stérilité.

Nous ne séparons pas ces deux éventualités car elles vont nécessairement de pair.

Nous avons vu que ce n'est pas tant de valeur absolue des sécrétions folliculiniques et progestiniques qui est importante, que leur valeur relative (synergie de succession et de simultanéité) et une sécrétion normale de folliculine en valeur absolue, aura les mêmes effets qu'une hypersécrétion, si le taux de progestérone est insuffisant et inversement.

Aussi une sécrétion folliculinique et progestinique, même si elle est anormalement élevée, du moment qu'elle reste harmonieuse, n'empêchera pas la fécondation et l'évolution de la grossesse. Que cette harmonie soit rompue, la stérilité s'ensuivra.

En cas d'insuffisance lutéinique, l'ovulation se produit mais la faible sécrétion de progestérone n'est pas suffisante pour amener la muqueuse utérine au stade folliculino-lutéinique, ce qui se traduit à l'examen biopsique par un aspect folliculinique intermédiaire. En cas d'hyperfolliculinie vraie, cette dernière éventualité est possible, mais souvent il y aura cycle anovulatoire, l'hypophyse étant trop fortement inhibée par la folliculine circulante pour provoquer la ponte ovulaire. L'examen biopsique montrera dans ce cas une muqueuse qui reste au stade folliculinique dans la période pré-menstruelle. Novak (894) avait déjà fait cette constatation en 1940 lorsqu'il trouvait sur 39 cas de stérilité 19 cas où la muqueuse utérine présentait cet aspect folliculinique persistant. Dans deux de ces 19 cas d'ailleurs il notait « some degree of hyperplasia ».

Ceci est important pour le traitement, car il différera suivant qu'on se trouvera dans l'un ou l'autre cas.

Dans le premier, c'est-à-dire dans celui où il existe un corps jaune, mais un corps jaune insuffisant, il faudra faire de la progestérone dans la deuxième moitié du cycle pour suppléer à l'insuffisance lutéinique.

Dans le deuxième cas, au contraire, où il n'y a pas d'ovulation, deux traitements sont possibles : ou les hormones gonadotropes dans la première moitié du cycle pour faciliter l'ovulation, ou, ce qui est beaucoup plus logique, freiner la surcharge en œstrogènes par une hormone antagoniste pendant la première moitié du cycle ; lutéine ou hormone mâle suivant les cas, pour lever l'inhibition hypophysaire et permettre à l'hypophyse de fonctionner normalement et par suite de provoquer la ponte ovulaire.

Ces deux mécanismes seraient à la base du 1/3 des stérilités féminines (Novak, 894 ; de Gennes, 500) ou tout au moins d'un bon nombre d'entre elles (Clauberg, 226, 227 ; Laffont et Azerad, 688 ; Mason, 782 ; Naujoks, 861 ; Palmer, 924 ; Devraigne, 348).

Pour d'autres auteurs, l'hyperfolliculinie serait une cause plus fréquente (Rasmussen, 976 ; White, 1174 ; Ségué, 1045).

Quoi qu'il en soit, la biopsie cyto-hormonale permet de faire la discrimination et c'est l'important d'un point de vue thérapeutique.

Cliniquement, comment se présentent ces malades atteintes de stérilité hyperfolliculinique ?

Ou bien il s'agit de femmes venant consulter pour des troubles fonctionnels hyperfolliculiniques et l'on découvre que ces femmes sont stériles. Un traitement adéquat a souvent raison, et des troubles fonctionnels, et de la stérilité (obs. I, cf. plus bas).

Ou bien il s'agit de femme venant consulter pour stérilité monosymptomatique. Les causes extra-hormonales étant éliminées, on découvrira parfois par l'interrogatoire et l'examen, un certain nombre de signes évocateurs d'hyperfolliculinie ; d'autres fois on ne découvrira rien du tout, hormis une muqueuse utérine anormale du type de celles que nous avons décrites (cf. p. 73), c'est-à-dire des muqueuses au stade folliculinique persistant ou intermédiaire. Cet aspect a d'ailleurs été récemment confirmé par Mocquot et ses coll. (825).

Et seul, le résultat thérapeutique permettra de savoir si la stérilité était bien à rattacher à une hyperfolliculinie fonctionnelle.

Ce fait nous semble particulièrement intéressant car il prouve que, non seulement il existe des hyperfolliculinies sans hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, mais encore qu'il existe sans aucune manifestation cliniquement appréciable, hormis la stérilité.

Nous ne pouvons pas interpréter autrement, avec ce que nous savons de la physiologie de la fécondation et de la nidation de l'œuf, le fait qu'un traitement par la progestérone ou l'hormone mâle, permette la fécondation chez une femme précédemment stérile, comme on peut s'en rendre compte en lisant cette observation.

OBS. I. — M^{me} T..., mariée, âgée de 21 ans, employée de bureau, vient consulter en janvier 1943 pour règles irrégulières, survenant tous les

2-3 mois. Au moment de l'exode en 1940, à l'occasion d'une grande émotion il y eut même un arrêt de 6 mois. Les troubles datent de cette époque.

Premières règles à 13 ans : 4/30. N'arrêtent pas la croissance, rien à signaler jusqu'en 1940.

A cette date les règles durent de 2 à 5 jours tous les 30 jours; plus souvent 2 et peu abondantes. Caillots. Pas de dysménorrhée, légère leucorrhée.

Syndrome hyperfolliculinique. — 1° Signes fonctionnels pré-menstruels (3 jours avant), gonflement abdominal considérable. Ne rentre plus dans ses effets. Pousée mammaire avec gonflement, tension et douleur au point d'éprouver de la gêne à bouger les bras.

Signes neurotoniques importants. Pas de douleurs, pas de bouffée de chaleur. Pollakiurie.

2° Syndrome du 14° jour : pas d'hémorragies, mais signes fonctionnels et glaire cervicale.

Obstétrique. — Mariée depuis décembre 1941. Pas de grossesse, pas de fausse couche. Pas de mesures prophylactiques.

Endocrinologie. — Thyroïde normale. Laxité ligamentaire ++; pas de troubles neuro-végétatifs.

Étiologie. — Rien à signaler.

Examen. — Petites lèvres, col, utérus normaux.

Taille : 1,60 m. Poids : 55 kg.

Biopsie cyto-hormonale. — Le 23° j./30. Aspect folliculinique du 13° jour environ. M. C. +; glycogène ++ (cf. fig. 22).

Traitement. — On institue un traitement à base de progestérone; trois piqûres de 10 mgr. dans la deuxième moitié du cycle. Les règles, arrêtées depuis 3 mois, reviennent. Le mois suivant, sans traitement, règles normales. Les signes fonctionnels pré-menstruels ont disparu, sauf la pousée mammaire qui persiste mais nettement moins intense. L'amélioration dure pendant un an, sans autre traitement. Une nouvelle biopsie montre un an après une muqueuse normale, avec transformation lutéinique.

Les règles cessent de nouveau le 8 février 1944. Les signes fonctionnels réapparaissent. On reprend le traitement à la progestérone. On y adjoint 2 mois après, de la vitamine E, car on s'aperçoit que la malade est enceinte. Les troubles n'ont pas réapparu.

La grossesse est menée à terme. L'accouchement a lieu à Tarnier le 2 décembre 1944. Garçon de 6 livres 1/2. Les douleurs durent 3 jours, la dilatation du col se faisant mal.

Conclusion. — Hyperfolliculinie se traduisant par des signes fonctionnels, une oligoménorrhée, une stérilité, et une muqueuse sans transformation lutéinique mais avec du glycogène. Il semble donc s'agir en fait d'une insuffisance lutéinique qui cliniquement se traduisait par une symptomatologie hyperfolliculinique, les substances œstrogènes circulantes n'étant plus contrebalancées par l'hormone du corps jaune.

Cette observation nous semble particulièrement intéressante pour plusieurs raisons :

1° parce qu'à l'amélioration fonctionnelle correspond une modification de l'endomètre qui, d'anormal qu'il était, devient normal;

2° parce que la malade, mariée depuis 14 mois (et ayant en fait des rapports avec son mari, un an avant le mariage), n'était jamais devenue enceinte bien qu'elle ne prit aucunes mesures prophylactiques. Or un mois après qu'on ait trouvé une muqueuse normale, cette jeune femme devient

enceinte. Il semble difficile dans ce cas de ne pas parler de stérilité hyperfolliculinique.

On pourra se demander pourquoi toutes les hyperfolliculiniques ne sont pas stériles ? Simplement parce que tout est une question d'harmonie entre le taux de folliculine et celui de progestérone.

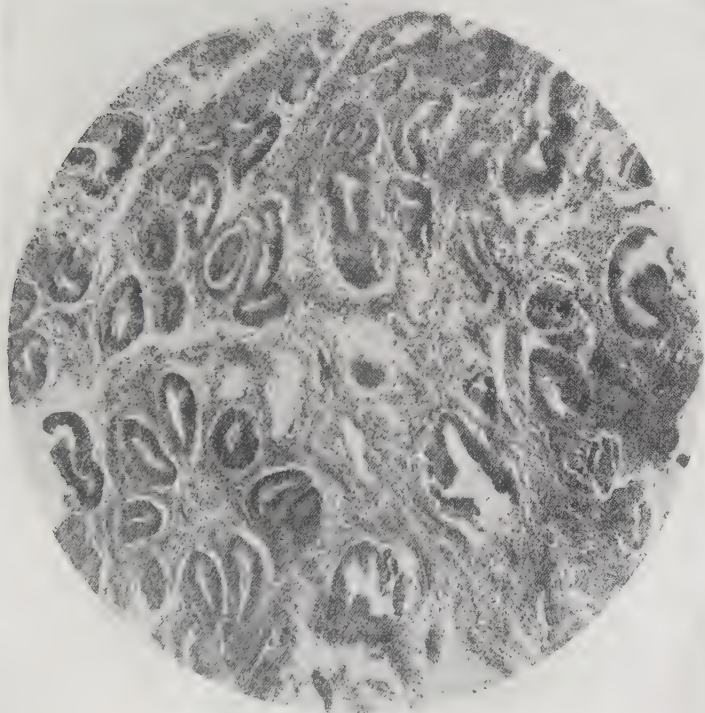


FIG. 22. — Obs. I. M^{me} T.... Aspect folliculinique persistant en période pré-menstruelle. Grossesse menée à terme après un traitement par la progestérone.

Telle femme aura un taux suffisamment élevé de folliculine pour provoquer des troubles fonctionnels mais un taux proportionnel de progestérone, ce qui n'empêchera pas la fécondation.

Telle autre aura un taux insuffisant de folliculine pour provoquer des troubles fonctionnels, mais suffisant pour rompre l'harmonie « folliculine-progestérone » et entraîner une stérilité.

LA MALADIE DES AVORTEMENTS HABITUELS

On a invoqué différentes causes pour expliquer les avortements à répétition : déformation et inflammation du tractus génital, maladies infectieuses, déficiences des gamètes, déficience générale ou vitaminique, mais il semble qu'hormis le cas de syphilis, l'origine endocrinienne ne fasse aucun doute, et que c'est à l'hyperfolliculinie qu'il faille rattacher la cause de cette curieuse affection. Là encore il s'agit d'une hyperfolliculinie relative qui provient en fait d'une insuffisance du corps jaune. Il y a rupture de l'harmonie sécrétoire « folliculine-progestérone ».

Les preuves de cette dysharmonie sont nombreuses.

Les travaux expérimentaux. — CHEZ L'ANIMAL. — Si la stérilité par folliculinisation préventive est facile à obtenir, l'avortement folliculinique l'est beaucoup moins, et un certain nombre d'auteurs n'ont pu l'obtenir même avec des doses assez élevées de folliculine (Katzman, 629 ; Zondek et Ascheim, 1214 ; Parkes, 942 ; Fels et Fraenkel, 421).

Toutefois, tout au début de la gestation, des doses relativement faibles de folliculine peuvent interrompre la gestation. Kelly, 638 ; d'Amour et Gustavson, 25 ; Brouha et Simonnet, 137 ; Hisaw et Léonard, 579 ; Parkes et Bellerby, 945, l'obtiennent avec des doses variant de 5 à 20 U. R. Les doses doivent être considérablement augmentées (500 à 2.000 U. I.) pour obtenir l'avortement à la fin de la grossesse (Robinson, Datnow et Jeffcoate, 993).

Courrier et Kehl (288) ont précisé ces doses abortives suivant l'âge de la grossesse. Ainsi chez la lapine au 5^e jour de la grossesse, 480 U. I. ne déterminent pas l'avortement, mais le déterminent au 14^e-15^e jour. Du 7^e au 12^e jour, 360 U. I. permettent l'évolution de la grossesse, mais provoquent trois avortements sur quatre du 18^e au 22^e jour. La dose abortive de folliculine diminue donc brusquement au moment où la nidation a lieu, mais croît ensuite lentement jusqu'à la mise-bas. Les expériences sur le singe (*Macacus Rhesus*) sont moins concluantes puisqu'avec 1 gr. de folliculine au total Marker et Hartmann (778) n'ont pu obtenir que la mort du fœtus *in utero*, mais non l'avortement. Chez l'animal hypophysectomisé au contraire, l'injection de substances œstrogènes permet de maintenir la grossesse, et l'avortement ne se produit que si l'animal n'est pas folliculinisé artificiellement (Robson, 996).

CHEZ LA FEMME. — Que penser de l'avortement provoqué par la folliculine chez la femme ? D'après les considérations que nous venons de voir, rien ne s'oppose à ce que des injections de folli-

culine aient un pouvoir abortif chez la femme. Tout est une question de doses. Mais c'est précisément cette question de doses qui fait que pratiquement la folliculine n'est pas abortive chez la femme. Nous avons vu les doses déjà considérables qu'il fallait employer chez les Primates pour aboutir à un échec. Portes et Varangot (967) estimant qu'il faudrait (cela resterait encore à démontrer) des doses colossales pour obtenir l'avortement chez la femme en concluent à l'innocuité absolue de la folliculine quant à son pouvoir abortif.

Dans 12 cas justifiables d'interruption thérapeutique, Robinson, Datnow et Jeffcoate (993) n'ont pu obtenir aucun résultat avec des doses allant jusqu'à 680 mgr. d'hormone. Ces faits sont confirmés par Belonoschkin (91) et Tapfer (1110), et encore récemment par Belonoschkin et Bragulla (92) avec de très fortes doses de diéthylstilbestrol.

Par contre, l'administration intempestive de folliculine à des femmes *au tout début* de la gravidité a pu provoquer l'avortement (Simonnet et Robey, 1073).

Cliniquement, on retrouve les deux tableaux que nous avons vus à propos de la stérilité. Tantôt il s'agit de femmes qui avortent et qui présentent en outre des troubles hyperfolliculiniques, tantôt on ne décèle aucune manifestation pathologique autre que les avortements à répétition et cela nous incite à penser que le mécanisme est le même que celui dont nous avons parlé pour la stérilité.

On sait que la première condition pour que l'œuf puisse se développer est que la muqueuse utérine ait subi une transformation lutéinique complète. En effet, sans corps jaune il n'y a pas de grossesse possible, tout au moins en clinique. Dès 1903, Fraenkel (461) montrait que l'ablation du corps jaune entraînait l'avortement. Pour que la grossesse soit possible il faut :

1° que le corps jaune fonctionne normalement ;

2° qu'il y ait un fonctionnement synergique de la sécrétion folliculinique.

Il peut donc y avoir soit une insuffisance lutéinique primitive, avec une sécrétion folliculinique normale, soit une inhibition de la fonction lutéinique par une surcharge en substances œstrogènes. C'est à cette dernière hypothèse que s'arrêtent notamment Courrier et Kehl (288), Parkes et Bellerby (945). On a pu vérifier que le plus souvent dans les cas d'avortements chez l'animal, le corps jaune était intact mais que la muqueuse utérine n'avait pas subi la transformation en dentelle (Cikowsky, Skowron et Turyna, 221).

Et c'est bien en rompant cette synergie hormonale et en supprimant la muqueuse en dentelle qu'on produit l'avortement puisque expérimentalement si l'on ajoute à des doses abortives de folliculine, des doses adéquates de progestérone l'avortement ne se produit plus

par rétablissement de la synergie folliculine-progestérone (Courrier et Raynaud, 292 et Raynaud, 981).

De plus, ainsi que l'ont clairement montré Falls et ses coll. (415), les substances œstrogènes augmentent l'irritabilité de l'utérus et la contraction du myomètre, alors que le corps jaune, facteur antagoniste, inhibe la réponse utérine au lobe postérieur d'hypophyse. Ce mécanisme doit évidemment intervenir dans l'avortement hyperfolliculinique.

On a fait aussi intervenir d'autres mécanismes. C'est ainsi que Klar (647) a isolé de l'ovule une substance qui produit l'avortement avec une grande régularité chez les souris et les lapines. Cette substance se retrouverait, mais sans régularité, dans l'urine de la femme au moment des règles. Ces faits n'ont pas été confirmés.

En fait chez la femme, nous pensons qu'il ne s'agit que d'une hyperfolliculinie relative par rapport à un corps jaune déficient.

Et si dans certains cas les dosages hormonaux ont pu montrer l'existence d'une hyperfolliculinémie (Simonnet et Robey, 1073), ils montrent plus souvent un taux de prégnandiол extrêmement bas (Lacomme, Jayle et Palmer, 686).

Ceci permet d'expliquer notamment pourquoi chez la femme et la guenon, des doses même considérables de folliculine qui, par ailleurs, provoquent un syndrome d'hyperfolliculinie au grand complet, y compris l'hyperplasie muqueuse, n'arrivent pas à provoquer l'avortement.

En effet, si le corps jaune de grossesse fonctionne bien, il faut des doses extraordinairement fortes de folliculine pour rompre l'harmonie « folliculine-progestérone ». Alors qu'un taux même minime de substances œstrogènes, insuffisant pour provoquer des troubles hyperfolliculiniques, si l'insuffisance lutéinique est marquée, suffira à provoquer l'avortement.

Quelle est la cause de cette insuffisance lutéinique. Une dysharmonie hypophyso-ovarienne certainement, mais nous ne faisons que reculer le problème sans le résoudre. Le *primum movens* nous échappe.

Traitement. — Il y a rarement une unanimité aussi grande sur le traitement d'une maladie.

Tous les auteurs accusent des succès remarquables par la progestérone dans le traitement des avortements habituels (Bracht, 121 ; Clauberg, 227 ; Novak, 892 ; Weinzierl, 1165 ; Wofsohn, 1194 ; Wenner et Joel, 1167 ; Wechsler, 1163 ; Davis et ses coll., 326 ; Elden, 390 ; Klein, 649 ; Albeaux-Fernet, 9 ; de Gennes, 500), etc...

Mais c'est à J. C. Hirst (573) en 1918, que revient le mérite d'avoir utilisé le premier, l'extrait de corps jaune dans cette affection.

Les doses varient suivant les auteurs mais voisinent aux environs

de 5 mgr. de progestérone par jour à commencer dans les semaines qui précèdent la date de l'avortement habituel.

On ajoutera parfois utilement de la vitamine E (Simons, 1075 ; Campbell et Sevringhaus, 183 ; Gierbake, 511).

On peut voir sur le tableau XIII, où n'interviennent que des cas avec au moins deux avortements antérieurs, les pourcentages de succès impressionnants après traitement à la progestérone.

TABLEAU XIII. — Résultats thérapeutiques obtenus par la progestérone dans la maladie des avortements habituels.

	<i>Stérilité Nombre de cas</i>	<i>Nombre de grossesses ultérieures</i>	<i>Traitement</i>
Campbell et Sevringhaus.	13	11 soit 85 o/o	1 à 2 U. R. de P. par semaine puis vitamine E.
Falls, Lackner et Krohn .	41	34 soit 83 o/o	1 U. R. 2 fois par sem. × 32 sem.
Huber.	15	14 soit 99 o/o	1 U. R. par sem.
Singleton.	15	13 soit 86 o/o	Id.
Krohn, Falls, Lackner. .	19	14 soit 73 o/o	

On peut aussi, comme dans le cas de Lacomme, Jayle et Palmer (686) faire une inclusion de progestérone (100 mgr.).

Ainsi dans la stérilité comme dans la maladie des avortements on voit le rôle de l'hyperfolliculine ; plus peut-être que dans tout autre cas on a pu se rendre compte que l'action pathologique de la surcharge en substances œstrogènes était une question de relativité et qu'un taux normal de folliculine peut se manifester plus bruyamment, s'il s'accompagne d'un taux anormalement bas de progestérone, qu'un taux très élevé, s'il s'accompagne d'une augmentation proportionnelle de la progestérone.

Ces faits nous semblent renforcer singulièrement notre conception de l'hyperfolliculinie fonctionnelle et de ses manifestations cliniques en dehors de toute hyperplasie de la muqueuse utérine.

CHAPITRE III

HYPERFOLLICULINIE ET ENDOMÉTRIOSE

« On qualifie d'endométriome l'association de glandes et de kystes épithéliaux et d'un stroma particulier, dit cytogène, avec parfois des fibres lisses, l'ensemble réalisant un utérus en miniature.

Ces formations sont des récepteurs d'hormones sexuelles et leur sensibilité, à ce point de vue, est identique à celle de la muqueuse utérine ; elles ont pour siège électif mais non exclusif, l'appareil génital féminin. Elles suivent toutes les modifications cycliques de l'endomètre utérin » (Brocq et Varangot, 133).

Suivant que ces néoformations se présentent sous la forme de tumeurs isolées ou de productions diffuses on les qualifie d'endométriome ou d'endométriiose.

Elles se rencontrent principalement dans le muscle utérin. C'est l'éventualité de beaucoup la plus fréquente. Mais on les trouve aussi hors de l'utérus au niveau des ovaires, du péritoine, de la cloison recto-vaginale, de l'intestin, de la vessie, de l'appendice.

Différentes théories tentent d'expliquer l'existence de ces « utérus ectopiques miniatures » (Courias, 269) au sein de l'appareil génital et même en dehors de lui. Nous les résumerons brièvement.

1° Théorie dysembryoplasique de Recklinghausen suivant laquelle l'endométriome naîtrait de vestiges embryonnaires.

2° Théorie métaplasique. Sous une influence encore mystérieuse, un tissu quelconque pourrait se transformer en endométriome.

3° Théorie métastatique ou migratoire qui rallie le plus de suffrages et pour laquelle des fragments de muqueuse utérine migraient soit à travers la trompe, soit par des vaisseaux lymphatiques jusqu'à un endroit quelconque où ils évolueraient pour leur propre compte.

4° Théorie de Oberling et Hickel pour les endométriomes extra-utérins. Se basant sur le fait que ces néoformations, lorsqu'elles sont extra-utérines, siègent toujours dans des régions où il y a du péritoine, ces auteurs pensent qu'il existe des flots de muqueuse utérine hétérotypiques dans le péritoine qui, dans certains cas, se transforment en endométriome sous l'action des hormones sexuelles.

Il ne nous appartient pas de discuter ces théories. D'ailleurs qu'on admette la théorie métaplasique ou celles qui invoquent une migra-

tion, il faut qu'à l'origine il y ait une cause déclanchante, et cette cause déclanchante est certainement hormonale.

Arguments en faveur de la théorie hyperfolliculinique de l'endométriase. — De nombreux auteurs pensent que le *primum movens* de l'endométriase réside en une surcharge en substances œstrogènes.

Et de fait, bon nombre d'arguments plaident en cette faveur. Non seulement on décèle souvent l'existence d'hyperplasie au niveau de la muqueuse utérine et de l'endométriome proprement dit, mais on constate chez ces malades avec une particulière fréquence, l'existence de fibromes, de stérilité, d'hémorragie utérine, manifestations qui, nous l'avons déjà vu, nous semblent la conséquence directe d'une hyperfolliculinie.

Expérimentalement, si l'on n'a pu reproduire l'endométriome par des injections de substances œstrogènes on a pu, par contre, montrer que chez la lapine la présence de folliculine est indispensable à l'existence de l'endométriase (Gleave, 515).

D'un point de vue histologique il est frappant de constater que souvent on note un envahissement du myomètre par la muqueuse hyperplasiée. Shaw (1061) constate cet envahissement dans tous les cas où la biopsie lui permet de voir la limite entre la musculaire et la muqueuse.

De même Novak et Martzloff (902) notent l'existence d'adénomyomes dans 8 cas sur 32. Beckmann (73) dans 6 cas sur 20, et dans 7 cas, pénétration légère. Varangot (142), dans sa thèse, remarque aussi cet aspect « simulant parfois l'endométriase ». Ainsi un grand nombre d'endométriomes intra-muraux ne seraient donc que des prolongements de l'hyperplasie de la muqueuse utérine.

1° AGE. — L'endométriase se rencontre chez des femmes en pleine activité génitale entre 30 et 50 ans. C'est l'âge des fibro-myomes. On peut voir sur la figure 23 le parallélisme des courbes de l'âge moyen de l'endométriome et de la métropathie hémorragique d'après Jeffcoate et Potter (614).

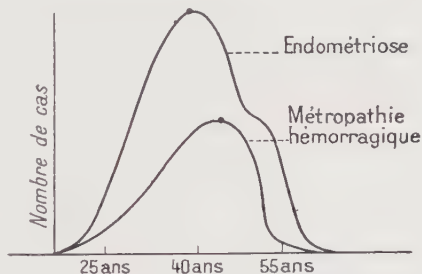


FIG. 23. — Parallélisme entre la fréquence de l'endométriase et de la métropathie hémorragique (d'après JEFFCOATE et POTTER).

2° *CLINIQUEMENT* on rencontre dans une très grande proportion l'existence d'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine d'une part, d'hémorragies fonctionnelles d'autre part.

a) *HYPERPLASIE GLANDULO-KYSTIQUE.* — On peut voir sur le tableau XIV que dans l'endométriose la fréquence de l'hyperplasie varie de 42 à 93 p. 100 des cas suivant les auteurs. Jeffcoate et Potter constatent que la muqueuse de l'ilot endométrial est hyperplasiée dans 29 cas sur 33, soit 87 p. 100 des cas.

TABLEAUX XIV, XV, XVI, XVII, montrant la fréquence de diverses manifestations pathologiques dans l'endométriose.

	<i>Endomé- triose</i> <i>Nombre de cas</i>	<i>Hyperplasie</i>	
		<i>Nombre de cas</i>	<i>o/o</i>
Witherspoon.	44	28	64
Jeffcoate et Potter . . .	30	28	93
Allen	112	78	70
Smith	159	66	42
<i>Hémorragies utérines</i>			
Jeffcoate et Potter . . .	111	79	72
Dougal	?	?	31
Smith	159	52	33
Allen	112	79	72
<i>Fibromes</i>			
Witherspoon.	44	28	64
Jeffcoate	111	31	29
Allen	112	46	40
Smith	159	82	41
<i>Sterilité</i>			
Jeffcoate et Potter . . .	61	28	42
Herd	?	?	58
Allen	12	67	60
Smith	159	65	41

b) HÉMORRAGIES FONCTIONNELLES. — Leur fréquence dans l'endométrieose varie de 31 p. 100 à 72 p. 100 des cas (tableau XV).

3° ASSOCIATION DE L'ENDOMÉTRIOME ET D'AUTRES TROUBLES PATHOLOGIQUES. — a) ENDOMÉTRIOME ET FIBRO-MYOME. — Il est fréquent de rencontrer l'existence de fibro-myomes chez les malades présentant des endométriomes (tableau XVI) dans 40 p. 100 des cas pour Allen (14) ; 41 p. 100 pour Smith (1081) ; 64 p. 100 pour Witherspoon (1186) ; 30 p. 100 pour Jeffcoate et Potter (614).

Inversement on découvre souvent des endométriomes chez des fibromateuses. Sur 100 fibro-myomes, Dougal (374) trouve 31 endométriomes. Et si l'on recherchait systématiquement leur existence dans tous les noyaux fibro-myomateux opérés on en trouverait vraisemblablement beaucoup plus (Held, 557 ; Ascheim, Brocq et Varangot, 41) d'autant que cliniquement les endométriomes sont souvent muets et passent inaperçus (Portes et Varangot, 964).

b) ENDOMÉTRIOME ET STÉRILITÉ (tableau XVII). — La stérilité est fréquente dans l'endométrieose ; 41 p. 100 des cas pour Smith (1081) ; 60 p. 100 pour Allen (14) ; 58 p. 100 pour Herd (559) ; 42 p. 100 pour Jeffcoate et Potter (614). Ces derniers auteurs précisent que sur leurs 111 cas d'endométriome ils n'ont retenu pour cette statistique que 61 femmes qui étaient mariées depuis au moins 3 ans et qui en moyenne l'étaient depuis 10 ans, ce qui donne une grande valeur à cette statistique.

Heynemman (367), Turtola (1139) insistent aussi sur la fréquence de la stérilité dans l'endométrieose.

4° ENFIN, UN CERTAIN NOMBRE D'AUTRES FAITS SEMBLENT MONTRER LE RÔLE DE FOLLICULINE DANS LA GENÈSE DE L'ENDOMÉTRIOSE. — Cette lésion semble assez fréquente pendant la grossesse (Fobe, 452 ; Garcia et Tisne, 488).

Certains rattachent même sa fréquence actuelle à l'emploi grandissant de la folliculine en thérapeutique (de Palo, 933). D'autre part, l'emploi des substances antagonistes, l'hormone mâle notamment, et ses résultats satisfaisants dans le traitement de ces néoformations est aussi en faveur du rôle néfaste des substances œstrogènes dans leur formation (Delannoy, 337 ; Moulonguet, 851).

En bref, nous retrouvons à peu de choses près pour l'endométriome les mêmes faits et les mêmes arguments que pour le fibro-myome et la stérilité hormonale, quant au rôle déclancheur de la surcharge en substances œstrogènes.

« L'endométrieose, dit Allen (14), est une manifestation de métaplasie cellulaire causée par un trouble glandulaire. Le fibro-myome est une conséquence additionnelle de cette stimulation cellulaire ».

Ainsi, là encore, l'hyperfolliculinie semble être le facteur causal,

ou déclancheur, et entraîner suivant les cas des susceptibilités tissulaires, fibro-myome, endométriome ou les deux en même temps.

Il est intéressant de signaler l'interprétation de Novak (881) quant à la pathogénie de l'endométriose. Pour cet auteur, un épithélium défini se retrouve dans l'utérus, la trompe, l'ovaire.

La présence fréquente de métaplasie squameuse du niveau du col utérin montre l'intermutabilité de l'épithélium génital et l'origine commune à partir de l'épithélium coelomique. Cela permet d'expliquer la prolifération *in situ*, sans invoquer de transplantation.

CHAPITRE IV

HYPERFOLLICULINIE ET TROUBLES URINAIRES

Il semble que ce soit J. E. Marcel (773) qui le premier, en 1937, ait invoqué une origine hormonale à certains troubles urinaires.

Cet auteur avait en effet été frappé par l'absence de lésions de l'arbre urinaire dans ces troubles, et d'autre part par le fait qu'on constatait un certain rythme dans leur existence, maximum pré-menstruel fréquent, apparition élective à la puberté, à la ménopause.

Plus récemment il a précisé cette origine hormonale (774) en mettant en relief le rôle de l'hyperfolliculinie.

Dernièrement enfin, Lacour (687), dans une étude très détaillée, a précisé d'une façon qui semble décisive, le rôle de la surcharge oestrogène en pathologie urinaire.

Quels sont ces troubles urinaires ?

1° Certaines hydronéphroses, « depuis la rétention pyélique fonctionnelle sans distension jusqu'à des formes plus accusées » (Lacour, 687).

2° Certaines cystalgies avec parfois véritable cystite.

3° Certaines pollakiuries, en particulier les pollakiuries pré-menstruelles.

4° Des troubles d'atonie sphinctérienne, en particulier l'incontinence à l'effort dans la station debout durant les jours qui précèdent les règles (J. E. Marcel, 774).

5° Certaines cystites et pyélites colibacillaires enfin. Nous verrons successivement les arguments expérimentaux cliniques et thérapeutiques qui viennent à l'appui de l'origine hyperfolliculinique de ces troubles.

Arguments expérimentaux. — AU NIVEAU DU BASSINET ET DE L'URETÈRE. — L'hyperfolliculinie provoque un état d'hyperkinésie.

Secondairement se produit une dilatation (Lacour, 687). Cet auteur fait en outre jouer un rôle dans ces phénomènes, à l'hypocalcémie, conséquence, d'après lui, de l'hyperfolliculinie.

AU NIVEAU DE LA VESSIE. — La folliculine provoque des phénomènes spasmodiques. C'est ainsi que l'administration prolongée de follicu-

line à des chats castrés diminue la capacité vésicale dans 75 p. 100 des cas (Brack et Langworthy) ; que le volume des urines émises à chaque miction diminue pendant l'œstrus (Woolsey et Brookes).

La folliculine en outre favorise le développement du colibacille *in vitro* (Krajevitch).

In vivo, elle augmente la réception de l'organisme à ce bacille (Lacour) ; cliniquement d'ailleurs on peut s'en rendre compte.

AU NIVEAU DU REIN. — Enfin la folliculine provoque des phénomènes congestifs de tout l'arbre urinaire. C'est ainsi, par exemple, que Chiray et ses coll. (216) ont pu, par des injections répétées de folliculine, provoquer chez la rate des hématuries et des lésions de néphrose.

Chez le lapin, avec des foses totales de 100 à 213 mgr. de folliculine données régulièrement pendant 2 à 3 ans, Chevrel-Bodin (210) a pu constater au niveau du rein des phénomènes de congestion intense, une dilatation kystique des formations d'origine wolffienne (tubes collecteurs, papillaires ; calice, bassinet) et un état plus ou moins scléreux du parenchyme.

Et cet auteur conclut qu'au niveau du rein la folliculine a, d'une part, une action toxique (lésions nécrotiques et épithéliales), d'autre part, une action spécifique sur les dérivés wolffiens.

Arguments cliniques. — On a souvent constaté que la période pré-menstruelle (même en dehors d'une hyperfolliculinie décelable cliniquement) s'accompagnait de dilatations de l'arbre urinaire ; dans 63 p. 100 des cas pour Saitz (1013), expliquant ainsi certaines douleurs à formes de colique dues à la rétention urinaire. Ces phénomènes disparaissent avec les règles.

Au cours d'interventions chirurgicales dans les jours précédant les règles, Stoeckel (cité par Duvergey, 388) a pu constater que l'uretère était fréquemment atonique et dilaté.

Pendant la grossesse la dilatation pyélo-urétérale est fréquente. Elle l'est d'autant plus que la grossesse est plus proche du terme, c'est-à-dire que le taux de folliculine est plus élevé. C'est ainsi que de Beaufond (71) la note dans 27 p. 100 des cas du premier au troisième mois et dans 90 p. 100 des cas au moment du travail.

Après l'accouchement la fonction motrice revient rapidement.

Duvergey, dans sa thèse (388), insiste sur le rôle des endocrines dans la dilatation pyélo-urétérale, mais reste dans les généralités et n'affirme ni n'infirme le rôle de la folliculine.

Dans l'hyperfolliculinie. — Les cystalgies sont fréquentes. Nous l'avons constaté souvent. Parfois existe une véritable cystite se traduisant à la cystoscopie « par une rougeur plus ou moins intense, parfois avec desquamation, en général sans œdème, limitée le plus

souvent au trigone, et non accompagnée d'urétérite » (J. E. Marcel, 774).

La pollakiurie est le signe urinaire que nous avons rencontré avec le plus de fréquence (83 p. 100 des cas).

Cette pollakiurie (nocturne le plus souvent) est en général permanente avec maximum pré-menstruel, obligeant les malades à se lever plusieurs fois la nuit, et ceci en dehors de toute lésion de l'arbre urinaire, comme le montre l'observation suivante.

OBS. VIII. — M^{me} C., âgée de 38 ans, vient consulter en juillet 1943 pour oligoménorrhée et troubles fonctionnels pré-menstruels, datant de près de 15 ans et s'accroissant depuis quelques mois.

Dans les antécédents on trouve une insuffisance hépatique et un dolichocolon.

Premières règles à 13 ans. La croissance continue. La malade signale des périodes d'aménorrhée, antérieures aux deux grossesses, qui n'ont jamais réapparu après.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Gonflement abdominal. Légère poussée mammaire, douloureuse. Signes neurotoniques très accusés, avec crises de larmes, dépression morale. Troubles digestifs. Douleur abdominale. Pas de syndrome du 14^e jour.

Règles 1/26 très peu abondantes. Uniquement faites de caillots. Pas de dysménorrhée. Pollakiurie nocturne (6-7 fois) s'accompagnant de légères brûlures à la miction (Un examen urinaire et une urographie montrent un système urinaire normal).

Obstétrique. — Deux grossesses. Euphorie gravidique. Mesures prophylactiques. Pas de fausse couche.

Endocrinologie. — Constipation et diarrhée au moment des règles (existence d'un dolicho-colon). Frilosité. Asthénie matinale.

Troubles des phanères : perd ses cheveux, casse des ongles. Tempérament passif.

Laxité ligamentaire. Troubles digestifs de ptose.

Examen. — Petites lèvres développées et très pigmentées. Col gros et entr'ouvert. pH : 4,8. L'utérus est gros et uniformément augmenté de volume. Scins de volume et consistance normales. Tubercules de Montgomery. A₄P₄G₄.

Biopsie cyto-hormonale. — 21^e j./26. Aspect folliculinique persistant. Glycogène : traces.

Traitement. — Progestérone 30 mgr. dans la deuxième moitié du cycle. Le premier mois, aucune amélioration. Le deuxième mois, amélioration légère; les règles ne durent qu'un jour mais sont abondantes et sans caillots.

Les signes fonctionnels sont beaucoup moins marqués (y compris la pollakiurie). L'état général est meilleur.

Le troisième mois on donne 60 mgr. de progestérone. L'amélioration s'accroît mais les troubles ne disparaissent pas complètement. Un an après l'amélioration persiste.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique fonctionnel avec persistance du stade folliculinique en période pré-menstruelle. Amélioration par le trai-

tement, et en particulier des troubles urinaires qui avaient résisté aux traitements locaux.

Dans le syndrome de l'ovulation sidérée, manifestement hyperfolliculinique, Séguy (1047) note qu'il existe souvent de la *dysurie* avec *hématurie* ; remarque particulièrement intéressante, à rapprocher des hématuries obtenues expérimentalement par Chiray avec de la folliculine.

Cystites et pyélites colibaciillaires. — Lacour (687) en rapporte un cas particulièrement typique. Il s'agit d'une jeune femme, chez laquelle on peut mettre en évidence une hyperfolliculinie clinique. De temps à autre cette malade présente, *en période pré-menstruelle*, des douleurs rénales passagères, s'accompagnant de colibacilles, d'entérocoques et d'un peu de pus dans les urines. L'examen cystoscopique, pratiqué à plusieurs reprises, ne décèle aucune lésion de la vessie.

Cette cystite est entretenue pendant 8 ans par un traitement folliculinique inopportun.

Un traitement par l'hormone mâle détermine par contre une sédation des douleurs vésicales. Traitement complété par des ingestions de chlorure de calcium (calcémie à 0,080).

Traité à nouveau par de la folliculine la malade fait, le lendemain de la troisième injection de 10.000 unités de benzoate d'œstradiol, une crise de coliques néphrétique droite non suivie d'émission de calcul. Deux nouvelles crises surviennent, une le 15^e jour du cycle, l'autre la veille des règles (le traitement folliculinique a été continué).

En même temps la cystite réapparaît, s'accompagnant de colibacilles et de pus dans les urines.

Les phénomènes sont à nouveau jugulés par un traitement progestinique.

Cette très belle observation qui se passe de tout commentaire a une valeur vraiment expérimentale.

Pretêt (969) signale un cas à peu près analogue de colibacillurie avec cystalgie, remarquablement amélioré par de l'autosérothérapie « dirigée » (sang prélevé à un moment donné du cycle menstruel), survenant aussi chez une hyperfolliculinique.

L'incontinence d'urine pré-menstruelle a été signalée. Voici à ce sujet une observation démonstrative de Fey et Lacour (438).

La malade, âgée de 19 ans, entre dans le service de M. Fey, parce que depuis 4 ans, elle perd ses urines pendant les 10 premiers jours qui précèdent ses règles. La perte des urines est précédée par une sensation de tension, de crispation de la vessie.

L'examen de l'appareil urinaire ne donne que peu de renseignements. Les urines ne contiennent ni pus, ni germes. Une cystosco-

pie révèle la présence d'une légère cystite banale du bord inférieur du col, avec quelques bulles d'œdème discrètes. Le reste de la vessie est sain.

L'examen neurologique est entièrement négatif. L'examen des glandes endocrines montre l'association d'un syndrome hormonal typique d'insuffisance parathyroïdienne (hypocalcémie et hyperphosphorémie) et d'une tension pré-menstruelle vraisemblablement d'origine hyperfolliculinique.

La disparition de cette incontinence est provoquée successivement par des injections intraveineuses de gluconate de calcium et par des injections intramusculaires de progestérone.

Cette incontinence d'urine est en réalité une succession de crises de tétanie vésicale dont l'étiologie se rapproche des cas observés par Marañon, Richet, Pergola et Lesueur (772). La légère cystite du bord inférieur du col vésical joue ici le rôle d'épine irritative en fixant sur la vessie l'expression clinique des troubles hypoparathyroïdiens et hyperfolliculiniques. Telles sont les conclusions de Fey et Lacour.

Indépendamment du rôle de l'hypocalcémie et des rapports de l'hyperfolliculinie de la tétanie que nous discuterons dans un chapitre spécial (p. 259) l'existence strictement pré-menstruelle de l'incontinence chez cette jeune fille et sa disparition par des injections de progestérone et de calcium nous paraît absolument démonstrative.

Arguments thérapeutiques. — Nous avons vu dans les deux cas dont nous venons de relater l'observation que le traitement avait un effet quasi expérimental : déclenchement et aggravation des troubles par la folliculine ; disparition par la progestérone ou l'hormone mâle.

De même dans plus de la moitié des cas nous avons constaté la disparition de la pollakiurie chez nos malades, à la suite du traitement.

Cet effet bienfaisant du traitement par l'hormone mâle est aussi signalé par Bodechtel (104), J. E. Marcel (774).

On obtient d'autre part des résultats intéressants avec des interventions sur le système nerveux génital modificatrices de l'équilibre neuro-hormonal : énévation des ovaires, résection du nerf présacré (Cotte, 256 ; Gravinese, 529).

Expérimentation, clinique et thérapeutique prouvent donc surabondamment le rôle de l'hyperfolliculinie dans les troubles urinaires que nous venons de voir.

Mais l'hyperfolliculinie n'explique pas tous les troubles urinaires d'origine hormonale.

Dans certains cas en effet, la surcharge en œstrogènes ne peut être mise en cause.

a) C'est ainsi que les troubles vésicaux et rénaux post-ménopausiques sont liés à une insuffisance ovarienne ou à une surcharge en

hormones gonadotropes (Lacour, 687) ce qui, au fond, revient au même : c'est parce qu'il n'y a plus d'ovaires, que l'hypophyse libérée sécrète une grande quantité d'hormones gonadotropes.

Dans ces cas-là, l'hormone mâle donne aussi de bons résultats. C'est ce que constatent Mocquot et Moricard (821). Mais le mécanisme est tout différent. La testostérone agit en effet non plus comme antagoniste de la folliculine mais comme freinateur de l'hypophyse, tout comme agirait la folliculine elle-même, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte chez une de nos malades.

Il s'agissait d'une femme castrée chirurgicalement pour fibrome qui vit survenir, en même temps que des troubles de castration importants : bouffées de chaleur, sueurs profuses, une pyélite à colibacilles avec poussées fébriles à 40° ; devant l'échec de nombreux traitements directement anticolibacillaires, nous pratiquâmes un traitement folliculinique intense (un benzo-gynestryl 5 tous les 3 jours pendant un mois) en vue de bloquer l'hypophyse.

Rapidement les troubles de castration disparurent de même que la poussée colibacillaire.

Et nous nous proposons, si les signes réapparaissent malgré un traitement folliculinique d'entretien, de faire une implantation sous-cutanée de benzoate d'œstradiol.

En ce qui concerne l'action de la testostérone il est d'ailleurs assez curieux de constater que suivant les cas cette hormone semble agir comme antagoniste de la folliculine (dans l'hyperfolliculinie notamment), c'est-à-dire en levant l'inhibition hypophysaire par la folliculine, ou comme freinateur de l'hypophyse comme dans les cas de castration. On sait en effet que les inclusions de testostérone donnent chez la femme, d'aussi bons résultats que le benzoate d'œstradiol, dans les troubles ménopausiques. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette notion.

b) Les troubles urinaires de la grossesse ne semblent pas dus, eux non plus, à l'hyperfolliculinie, ou tout au moins l'hyperfolliculinie n'est pas seule en cause.

Lacour (687) fait jouer un rôle particulièrement important à l'hyperprolanémie gravidique.

Si l'on ajoute à ce fait que ces troubles urinaires post-ménopausiques ne sont pas hyperfolliculiniques, le fait que toutes les hyperfolliculinies ne présentent pas de troubles urinaires, on voit que l'on est ramené à la notion de l'équilibre hormonal, de la dysharmonie hypophyso-ovarienne, du dysfonctionnement neuro-hormonal d'une façon plus générale, et au rôle du terrain et de l'épine irritative, qui sont les facteurs indispensables pour que s'extériorise, en quelque sorte, le déséquilibre hormonal.

Quoi qu'il en soit, les troubles urinaires sont fréquents dans l'hyperfolliculinie ; ils peuvent même en être la manifestation principale, et c'est la notion importante à retenir.

CHAPITRE V

LES PSYCHOSES HYPERFOLLICULINIQUES

Bien avant la découverte de la folliculine on avait observé chez la femme des perturbations psychiques à l'occasion des divers épisodes de la vie génitale.

On ne peut manquer d'être frappé en effet par l'évidence des relations qui unissent les maladies mentales aux rythmes hormonaux. « Mais lorsqu'on veut tenter de sanctionner ces constatations par des essais de thérapeutique hormonale, on n'enregistre que des échecs ou des aggravations. Un seul cas fait exception et c'est précisément celui de l'hyperfolliculinie » (de Gennes et Wallet, 505).

Il semble que ce soit en 1933 pour la première fois que Georgi et Fels (507) recherchent la folliculine dans l'urine de 37 schizophréniques. Leurs résultats ne sont guère encourageants puisqu'ils constatent une hypofolliculinie. De même des travaux ultérieurs ne mentionnent guère de parallélisme entre l'hyperfolliculinie et les troubles mentaux (OEsterreicher, 909 ; Kafka, Gears, Morter). Baruk, un des premiers, a insisté sur ces rapports (60, 64). Il cite à ce sujet plusieurs observations fort intéressantes.

OBS. I. — Une jeune femme très déprimée depuis de longs mois, est prise au retour du théâtre, où l'on jouait une pièce assez émouvante, d'anxiété vive avec ébauche d'onirisme. L'anxiété s'accroît peu à peu en même temps qu'elle prend une forme métaphysique cénesthésique : impression de mort, de changement de la personnalité ; de transformation bizarre des lieux environnants. Peu à peu, dans les semaines qui suivent, cet état s'aggrave, en même temps que s'installe un véritable autisme. On notait aussi par moments quelques bouffées d'onirisme, mais d'onirisme peu franc, plus ou moins intriqué avec des phénomènes d'apparence dissociative.

Des dosages montrent une folliculinémie très augmentée et un traitement par la progestérone entraîne une guérison qui se maintient depuis plusieurs années (Baruk, 65).

OBS. II. — Une malade est prise brusquement d'un délire éroto-maniaque et devient amoureuse de son dentiste qu'elle n'a vu que peu de fois. Bientôt surviennent des hallucinations qui s'organisent sous forme de divers thèmes de persécution. Le comportement devient incohérent et discordant. Les dosa-

ges biologiques paraissent confirmer l'hypothèse d'hyperfolliculinie. Aussitôt après quelques injections de testostérone on constate une amélioration importante (Baruk, 65).

Notre Maître le Professeur de Gennes (500) cite une observation analogue.

Il s'agit d'une malade chez laquelle apparaît au lendemain d'une grossesse, une psychose dépressive grave accompagnée de crises anxieuses avec idées de persécution et d'une oto-spongieuse bilatérale entraînant en quelques semaines une surdité complète. Ces troubles sont nettement aggravés pendant la période pré-menstruelle et par des injections de folliculine. Des dosages biologiques en série montrent une hyperfolliculinurie considérable (1.000 à 1.500 U. S.). Les troubles mentaux s'aggravent jusqu'à justifier l'internement. Nettement améliorés par la radiothérapie ovarienne, ces troubles disparaissent presque complètement à la suite d'une ovariectomie bilatérale.

Voici une autre observation de Hamburger et Courtin (546).

Malade de 32 ans, ayant présenté des règles à la naissance. Deux enfants, une fausse couche. Prurit rebelle disparaissant spontanément pendant les grossesses. Les troubles débutent par de l'oligo-ménorrhée et de l'asthénie. On prescrit de fortes doses de folliculine. Apparaissent alors des troubles psychiques : onirisme, angoisses, insomnie, en même temps qu'un cortège de signes hyperfolliculiniques : poussée mammaire, prurit, caillots dans le sang menstruel. De plus, existence d'un syndrome typique du 14^e jour (sans hémorragie toutefois). Un dosage de folliculine, à vrai dire peu significatif (80 U. R. dans les urines, 30 U. R. dans le sang) entraîne l'institution d'un traitement progestinique. Il s'ensuit une amélioration considérable.

Cette dernière observation est intéressante car à l'argument thérapeutique s'ajoute l'existence de signes cliniques hyperfolliculiniques.

Saethre (1010), en 1935, constate dans certaines psychoses un parallélisme entre l'élimination urinaire de la folliculine et des hormones gonadotropes. De plus, il trouve une folliculinurie supérieure à 400 U. S. par litre.

Dans 12 psychoses ménopausiques et post-ménopausiques, il trouve par contre :

— 55 fois une élimination d'H. G. seules.

— 3 fois une élimination d'H. G. et de folliculine.

— 2 fois une élimination de folliculine seule.

Expérimentalement des recherches ont été faites dans le but de mettre en évidence les rapports entre l'hyperfolliculinie et les troubles mentaux.

Labonnelie (672), expérimentant des souris, constate que l'injection de 500 U. S. de folliculine entraîne le coma en 3 à 5 minutes et la mort en 1/4 d'heure.

A des doses moins fortes, il constate :

- dans un premier stade une excitation sexuelle ;
- dans un deuxième stade une certaine apathie avec engraissement.

La mort survient au bout de quelques mois.

Les mêmes résultats sont obtenus sur le chat avec deux ampoules de benzo-gynœstryl 5. Le pigeon folliculinisé, détruit et mange ses propres œufs.

On a pu montrer d'autre part que la folliculine détermine une vaso-dilatation très nette de la circulation cérébrale. C'est une vaso-dilatation diffuse qui porte à la fois sur les gros vaisseaux, les artérioles et les capillaires (Baruk et coll., 66). Les mêmes auteurs ont montré que l'aspect général du cerveau se modifie sous l'œil. Il prend un aspect congestif, une teinte lilas, parfois même apparaît un léger piqueté hémorragique. Des biopsies cérébrales ont confirmé ces données.

Et ces auteurs concluent en disant que cela pourrait expliquer les céphalées, l'irritabilité et les troubles du caractère qui existent chez beaucoup de femmes au moment des poussées hyperfolliculiniques.

On voit donc que la notion de psychoses hyperfolliculiniques repose sur des données cliniques, thérapeutiques et expérimentales. L'aspect psychiatrique de ces psychoses est extrêmement polymorphe : schizophrénie, excitation maniaque, dépression mélancolique, psychose paranoïde, asthénie, états comitiaux. Mais il semble possible de dégager certains symptômes propres à l'intoxication hyperfolliculinique. Ceux-ci consistent d'abord dans l'érotisme avec excitation sexuelle plus ou moins marquée. La jalousie malade et le délire de persécution semblent aussi assez propres à la folliculine (Baruk, Labonellie et Leuret, 67).

La folliculine, a-t-on dit, est l'hormone de la jalousie et l'hormone de l'amoureuse. Les troubles mentaux de l'hyperfolliculinie semblent en faveur de cette opinion, par ailleurs très contestable. Soulaïrac (1092), par contre, pense qu'il n'y a pas de troubles mentaux caractéristiques d'un trouble hormonal défini et qu'il est impossible d'attacher la production de tel ou tel trouble menstruel à telle ou telle hormone. Plusieurs auteurs insistent sur le rythme que présentent ces troubles. Ceux-ci, en effet, reviennent souvent périodiquement dans la période pré-menstruelle (Baruk, 65 ; Stora, 1100). Baruk (65) cite le cas d'une malade présentant des périodes d'excitation maniaque typique survenant avec un rythme et une régularité parfaites et durant une quinzaine de jours. Ce parallélisme a été bien étudié par X. et P. Abely. Dans 36 cas sur 100, Strachan et Skottowe (1101) notent une exacerbation des symptômes dans la période pré-menstruelle. Ils constatent en outre que les troubles menstruels sont nettement plus fréquents dans les maladies mentales qu'en pathologie générale.

Même remarque de Lhermitte et Ajuriaguerra (728).

La fréquence avec laquelle on rencontre le début de troubles mentaux à la puberté montre bien le rôle que joue le folliculine dans ces rapports. M^{lle} Francillon (464) insiste longuement sur les troubles mentaux apparaissant à la puberté.

Il ne faudrait pas conclure de ce qui précède que la plupart des troubles mentaux chez la femme sont en rapport avec une hyperfolliculinie. Dans de nombreux cas l'hyperfolliculinie semble n'y être pour rien. Il n'est même pas rare de constater les phénomènes inverses, c'est-à-dire de voir des troubles mentaux survenir à la suite d'ovariectomie bilatérale par exemple (Baruk, 64) ou de voir une thérapeutique par la folliculine améliorer des troubles mentaux (Talairach, 1108 ; Werner et coll., 1171).

Il est vraisemblable que, comme en pathologie digestive, urinaire, pulmonaire, il faille se rallier à la théorie de Chiray. Il y a à la base un trouble neuro-endocrinien mais ce trouble neuro-endocrinien n'est pas nécessairement hyperfolliculinique.

Il n'en reste pas moins vrai que l'existence des psychoses d'origine hyperfolliculinique reste un fait, que viennent appuyer des arguments expérimentaux cliniques et thérapeutiques.

CHAPITRE VI

HYPERFOLLICULINIE ET TÉTANIE

Certains faits, surtout cliniques et thérapeutiques, sont assez troublants et permettent de penser que, dans certains cas, tout au moins, il y a des rapports entre la surcharge en substances œstrogènes et la tétanie.

Expérimentalement, l'influence de la folliculine sur la calcémie est variable suivant les auteurs.

Pour les uns elle l'élève, pour les autres elle l'abaisse.

C'est ainsi que Benoit et Clavert (94), reprenant sur le canard domestique les expériences de Zondek, Candauer et Pfeiffer, constatent que l'injection de 1 mgr. de dipropionate d'œstradiol par jour provoque en 10 jours une augmentation considérable du calcium qui atteint 600 mgr.

D'après ces mêmes auteurs cet effet hypercalcémiant ne se produit pas si l'animal est parathyroïdectomisé et n'empêche même pas la chute du calcium.

Par contre Simonnet, dans sa thèse (1069), en se basant sur de nouveaux travaux expérimentaux, pense, au contraire, que la folliculine abaisse la calcémie.

Des expériences de Luckhardt et Goldberg (763), de Mathieu (786, 787, 788) sont assez caractéristiques à ce sujet. Ces auteurs maintiennent en vie, par l'administration de sels de calcium, des chiennes parathyroïdectomisées. Et, déclanchant un œstrus artificiel par l'injection d'hormones gonadotropes, ils obtiennent une chute de la calcémie et une tétanie latente. Ces modifications ne se produisent pas si les chiennes sont en outre ovariectomisées. Cela met donc en relief le rôle néfaste de l'œstrus.

Par contre, bien que provoquant une élévation du calcium et une diminution du taux des alcalins dans le sang (Blanchetière, 102), l'ovariectomie n'a aucune action sur l'évolution de la tétanie (Parhon, Coban et Fastlich, 939).

Ainsi les faits expérimentaux sont contradictoires. Ce qui complique les choses c'est qu'on a l'impression que les différentes espèces ne réagissent pas de la même manière. Les résultats si contradictoires de Benoit sur les oiseaux et de Mathieu sur les chiennes le laisseraient

penser, d'autant qu'en clinique comme nous allons le voir, lorsque les substances œstrogènes semblent avoir une action sur le fonctionnement des parathyroïdes c'est toujours dans le sens hypo.

Les faits cliniques. — « L'allaitement constitue peut-être la cause prédisposante la plus active et la plus fréquente des contractions intermittentes » (Trousseau, 1131). Et cet auteur qui avait aussi remarqué les rapports de la tétanie, de la menstruation et de la grossesse n'en qualifiait pas moins cette affection de « contractions intermittentes des nourrices » voulant montrer par là le rôle prédisposant que constituait l'allaitement. On connaît mal le taux de la folliculine émise au cours de la lactation. On peut penser qu'il y a hyperfolliculinie et que la folliculine s'éliminerait par le lait (Sainton, Brouha et Simonnet, 1011).

Expérimentalement la tétanie aiguë ne s'observe qu'au début de la lactation seulement (Mathieu, 787).

Au cours de la gravidité l'extirpation des parathyroïdes est encore plus grave, entraînant des crises tétaniques répétées, quotidiennes (Carlson et Jacobson, 190) mais, fait intéressant, seulement après la 6^e semaine de la grossesse au moment où le taux des substances œstrogènes commence à être considérable (Mathieu, 787).

L'apparition de tétanie pendant la grossesse a été observée chez des animaux partiellement parathyroïdectomisés. La possibilité d'une grossesse et d'une lactation chez un animal en insuffisance parathyroïdienne n'a pas encore été mentionnée.

Dans la période pré-menstruelle on observe parfois des crises de tétanie (tétanie cataméniale de Pende).

A ce propos on a pu noter une hypocalcémie correspondant à cette période du cycle (Blair-Bell, 101) et une hypercalcémie menstruelle (Boynton et Greisheier, 120). Marañon et Richet (772) ont constaté un abaissement du taux de calcium dans tous les accès hyperfolliculiniques de leurs tétaniques.

Expérimentalement Mathieu et Barnes (789) constatent que la fécondation de chiennes en tétanie latente est possible mais que la grossesse est interrompue rapidement par expulsion du fœtus.

Quand on rapproche ces faits on constate que c'est précisément au cours de ces périodes de la vie génitale, grossesse, lactation, pré-menstruum, que le taux des substances œstrogènes est particulièrement élevé.

Un certain nombre d'observations cliniques sont particulièrement typiques à cet égard.

Des cas de tétanies ont été observés chez des malades présentant des signes d'hyperfolliculinie (Gloux, 516 ; Layani, 707 ; Oury et Larmurier, 917). Chez une maladie qui présentait des accès tétaniques à chaque cycle menstruel, tout disparaît avec l'apparition de la ménopause (Mac Cullagh et Kearns, 303).

Lebreton (710) dans sa thèse rapporte l'observation suivante : Une malade ayant reçu par erreur une injection intraveineuse de folliculine fait une crise grave de tétanie avec crampes paroxystiques des extrémités, laryngospasme et même coma. Cessation de tous les symptômes avec une injection de calcium, à l'exception d'un signe de Trousseau et de Chvostek les jours suivants.

Dans une autre observation avec tétanie pré-menstruelle, calcium à 81 mgr. et signe de Trousseau, on constate une guérison complète avec un traitement par le corps jaune et l'hormone mâle. Mêmes résultats satisfaisants de la progestérone dans une observation de Chabrol et Bécère (198).

C'est aussi dans la thèse de Lebreton qu'on trouve l'observation de deux hommes présentant des accès de tétanie avec hypocalcémie et hyperfolliculinurie (300 et 800 U. I. par litre). Tout disparaît avec de l'opothérapie testiculaire.

Autant de faits en faveur d'une origine hyperfolliculinique de ces crises tétaniques.

Marañon et Richet (772) rapportent trois observations du même ordre.

Obs. 1. — Jeune fille avec règles abondantes, irrégulières et poussée mammaire importante. Au cours d'une injection de folliculine il en passe un peu dans une veine. Déclenchement d'une crise de tétanie qui cède à une seconde injection de calcium.

Obs. 2. — Homme présentant une tétanie chronique avec signe de Trousseau et des crises paroxystiques spontanées. Un dosage de la folliculine montre que les urines de cet homme contiennent 150-300 U. I. par litre. Il est très amélioré par la testostérone.

Obs. 3. — Jeune fille de 19 ans, présentant un syndrome d'hyperfolliculine avec règles abondantes, poussée mammaire, gonflement abdominal pré-menstruel important, et des crises de tétanie. Amélioration importante par la progestérone et la testostérone.

Sergent et Mamou (1056) rapportent l'observation d'une femme hospitalisée pour accès graves de tétanie non améliorée jusque-là par des traitements divers.

On constate une augmentation de la folliculine urinaire et sanguine. Une castration radiothérapique donne des résultats incontestables et rapides.

Lacour (687) constate chez une de ses malades que l'injection mâle considérable de folliculine s'accompagne d'un abaissement de la calcémie.

Dans une autre observation d'hyperfolliculinie avec hypocalcémie, Fey et Lacour (438) rapportent des phénomènes d'incontinence urinaire pré-menstruelle à « une succession de crises de tétanie vésicale » (cf. p. 252).

On voit donc que si les résultats expérimentaux sont parfois contra-

dictoires, les observations cliniques par contre sont toutes assez identiques, il ressort de celles-ci que :

1° il existe une tétanie cataméniale et des tétanies provoquées accidentellement par de la folliculine ;

2° il y a coïncidence de signes cliniques d'hyperfolliculinie ou d'un syndrome hormonal hyperfolliculinique (qu'on ne peut mettre en doute chez les hommes) et des crises tétaniques ;

3° l'on observe de bons résultats ou des guérisons totales par un traitement antagoniste de la folliculine.

Et si l'on rattache ces cas, à ceux de tétanie gravidiques, pré-ménopausiques (phase hyperfolliculinique de la ménopause) ou de la lactation, on voit que dans tous les cas, une surcharge en substances œstrogènes coïncide avec la tétanie.

Si l'on réunit les faits expérimentaux et cliniques, quelles conclusions peut-on en tirer ?

Quels sont d'abord les faits indiscutables ?

1° L'action nocive et aggravante des substances œstrogènes sur les états de tétanie latente, comme le montrent l'expérimentation et la clinique, parfois l'action déclanchante (cas de Lebreton) ;

2° l'action bienfaisante sur ces mêmes tétanies des hormones antagonistes de la folliculine, à savoir progestérone et testostérone.

Ce qui est moins clair c'est le rôle des parathyroïdes dans la tétanie et le rôle de la folliculine sur la calcémie.

Quoi qu'il en soit, et malgré les obscurités qui subsistent en face de tout cas de tétanie le clinicien doit rechercher l'existence possible d'une hyperfolliculinie et à ce titre rechercher l'existence de ce trouble hormonal par la clinique, la biopsie cyto-hormonale et les dosages hormonaux.

Mécanisme. — Ce que nous venons de voir nous montre que les bases qui peuvent servir à une interprétation du mécanisme de la tétanie par l'hyperfolliculinie, sont extrêmement fragiles. Toutefois, si l'on veut bien se rappeler les idées que nous avons développées quant au fonctionnement du couple hypophyso-ovarien, on admettra que ces tétanies, déclanchées ou aggravées par une surcharge œstrogène, s'expliquent parfaitement.

L'hyperfolliculinie entraîne une inhibition hypophysaire. De ce fait toutes les stimulines hypophysaires sont inhibées ; nous en avons vu de nombreux exemples. La stimuline parathyroïdienne l'est comme les autres. Si les parathyroïdes sont fonctionnellement normales, cela ne se traduit par aucunes modifications cliniques ou hormonales. Si par contre il y a déjà un trouble pré-existant parathyroïdien, l'inhibition hypophysaire, conséquence de l'hyperfolliculinie, sera suffisante pour déclancher une crise de tétanie. On conçoit ainsi très bien l'existence de ces tétanies cataméniales avec hypocalcémie.

L'hyperfolliculinie, par relais hypophysaire, déclanche en somme une crise d'hypoparathyroïdie.

Mais là encore d'autres facteurs peuvent intervenir dans le même sens sur l'hypophyse ou même peut-être agir directement sur les parathyroïdes. L'hyperfolliculinie joue donc un rôle dans la tétanie, par la dysharmonie hypophyso-ovarienne qu'elle entraîne, mais cette dysharmonie peut être déclanchée par un autre facteur.

CHAPITRE VII

HYPERFOLLICULINIE ET ASTHME

Quel est le rôle de l'hyperfolliculinie dans le déclenchement de la crise d'asthme, telle est la question à laquelle nous nous proposons de répondre.

La preuve de l'asthme endocrinien n'est plus à faire. Depuis longtemps on connaît l'existence d'asthmes thyroïdiens et ovariens.

En 1912, Léopold-Lévi (720) décrit un asthme endocrinique qui constituerait 50 p. 100 des asthmes et dans le mécanisme duquel interviennent quatre facteurs principaux : un facteur nerveux, un facteur endocrinien, un facteur déclanchant et un facteur toxique. D'après cet auteur l'influence de ces différents facteurs serait variable suivant les formes d'asthme, mais l'élément thyroïdien serait prépondérant comme facteur endocrinien.

De même Mounier-Kuhn (854), en 1926, insiste sur le facteur hormonal dans l'asthme (15 p. 100 des cas) et sur le rôle particulièrement important de la thyroïde, cet « uterus of the neck » des anglo-saxons.

Plus récemment, M. et T. Cahane (180) ont montré le rôle des troubles endocriniens, neuro-végétatifs et métaboliques dans l'état d'allergie nécessaire au déclenchement de la crise d'asthme.

Tout dernièrement enfin, Paule Geffroy (494), dans une thèse remarquable sur l'asthme hormono-sexuel, fait la synthèse de toutes ces notions et avec son maître Chiray propose une interprétation extrêmement séduisante du mécanisme de l'asthme et du rôle des endocrines, interprétation sur laquelle nous reviendrons en détail.

Rôle de l'ovaire. — Pas plus que la preuve de l'asthme endocrinien n'est à faire, il n'est besoin de faire la preuve du rôle de l'ovaire dans les phénomènes asthmatiques. L'action des principales étapes de la vie génitale : puberté, grossesse, ménopause, dans l'apparition ou la disparition de l'asthme en sont témoins.

a) **PUBERTÉ.** — C'est souvent à cette période qu'apparaît la première crise. C'est de même à cette phase de la vie génitale que disparaissent des asthmes apparus dans la première enfance. Par contre, l'asthme dont la première manifestation se produit peu avant la

puberté s'attachera souvent au malade pour le poursuivre jusqu'à l'âge adulte, au lieu de disparaître aux premières règles.

b) *GROSSESSE ET MÉNOPAUSE*. — La grossesse et la ménopause jouent de même un rôle important mais jamais d'une façon unilatérale. Telle femme verra débiter ses crises au cours d'une grossesse ou au déclin de sa ménopause ; telle autre les verra disparaître. Dans d'autres cas enfin, on observera une transformation de l'asthme ou le maintien du *statu quo*. Souvent l'asthme ne débitera que vers le 4^e ou le 5^e mois de la grossesse, à un moment où l'action du corps jaune diminue et où l'hyperfolliculinie devient par conséquent plus marquée (cas de Pigeaud et Contamin, 956).

Ainsi, le rôle de l'ovaire, pour certain qu'il soit, apparaît extrêmement divers et déroutant au premier abord. En effet, de même qu'il y a des asthmes paraissant pouvoir être rattachés à une hyperfolliculinie certaine, il y en a d'autres qui, d'une façon non moins certaine, se rattachent à une hyperfolliculinie.

C'est ainsi que Marañon (771), Kauffmann (636), Jacquelin, Turiaf et Réveillaud (612) insistent sur le rôle de l'insuffisance ovarienne et l'heureux effet de l'injection de folliculine sur la crise d'asthme, en s'appuyant sur des observations saisissantes. Dans d'autres cas, au contraire, l'injection de corps jaune fera disparaître des asthmes pré-menstruels d'origine indiscutablement hyperfolliculinique (Alicé, 11 ; Dreyfus, Mativat et Wimpfen, 379) ou l'ablation d'un ovaire séro-kystique (cas de de Jong, 619).

Une de nos malades, par exemple, présentait une histoire typique d'asthme cataménial d'origine hyperfolliculinique, guéri par la progestérone :

Obs. XV. — M^{me} P..., 32 ans, vient consulter en février 1944, pour asthme pré-menstruel s'accompagnant de troubles fonctionnels. Ces crises existent depuis 14 ans et surviennent dans les 2-3 jours qui précèdent les règles. Parfois se prolongent le 1^{er}, 2^e, 3^e jour des règles. Ces crises disparaissent avec les grossesses, et reviennent le lendemain de l'accouchement.

Premières règles à 11 ans, puis aménorrhée de 6 mois. La croissance continue. Les règles durent ensuite 4-5 jours tous les 28 jours, puis tous les 20 jours à partir de 1940.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Dans les 5 jours qui précèdent. Gonflement abdominal. Poussée mammaire douloureuse, un mois sur deux seulement ; signes neurotoniques. Douleurs. Mal à la gorge et toux nerveuse. Vomissement (surtout depuis 1940, où le cycle est de 20 jours). Syndrome du 14^e jour, fonctionnel seulement. Pas d'hémorragies. Enfin la crise d'asthme cataménial telle qu'on l'a signalée plus haut.

Pas de dysménorrhée. Pollakiurie nocturne.

Obstétrique. — Quatre grossesses, euphoriques toutes les quatre. Pas de fausse couche.

Endocrinologie. — Thyroïde. Constipation. Diarrhée cataméniale. Pas de troubles des phanères.

Examen. — Petites lèvres normales. Col normal. Toucher vaginal normal. $P_1P_1G_2$. Seins ptosés.

Biopsie cyto-hormonale. — 19^e j/20. *Stade folliculinique intermédiaire.* Glycogène traces (fig. 24).

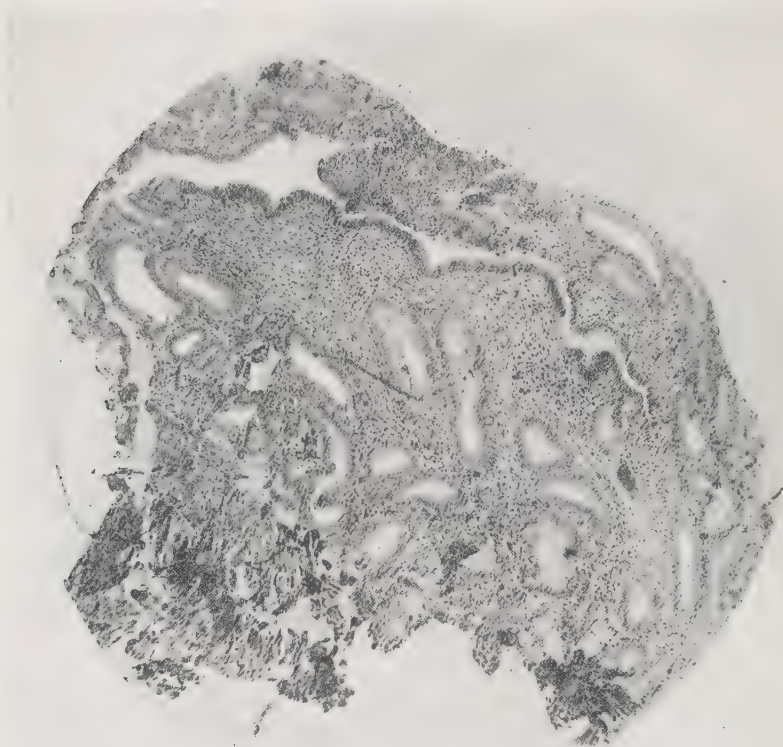


FIG. 24. — Obs. XV. M^{me} P.... Muqueuse prélevée la veille des règles. Aspect folliculinique intermédiaire. La plupart des glandes ont un aspect folliculinique pur. Ce n'est qu'au niveau de quelques glandes seulement qu'un début d'action progestinique se fait sentir.

Traitement. — 60 mgr. progestérone dans les 12 jours qui précèdent les règles pendant 2 mois. Le premier mois, crise d'asthme un peu moins violente. La deuxième crise insignifiante. Les troubles fonctionnels ont disparu. On continue le traitement encore 2 mois. Résultats parfaits.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec asthme cataménial. État folliculinique intermédiaire de l'endomètre. Amélioration par la progestérone.

Nous n'insisterons pas sur ces asthmes hyperfolliculiniques qui sont indiscutables mais qui ne correspondent qu'à un nombre limité de cas.

Interprétation des faits. — Il est certain qu'une théorie hypofolliculinique de l'asthme n'est pas plus soutenable qu'une théorie hyperfolliculinique. L'une et l'autre de ces théories contiennent pourtant une part de vérité. Il en est de même de celles qui font intervenir la thyroïde, le système nerveux, etc... Il faut donc en venir à une théorie mixte qui fasse la synthèse de ces faits apparemment contradictoires.

Loeper (754) a proposé une interprétation ingénieuse. D'après lui l'asthme serait déclenché par un arrêt de l'activité ovarienne. C'est ainsi que les asthmes pré-menstruels apparaîtraient après le 26^e jour du cycle, à un moment où la sécrétion de folliculine et de progestérone seraient tarie. Et dans cet « hiatus ovarien » ne circuleraient plus que les hormones hypophysaires qui seraient responsables de la crise d'asthme. Ainsi s'expliqueraient certains asthmes gravidiques et ménopausiques. Mais cet interprétation n'englobe manifestement pas tous les cas d'asthme endocrinien.

Que demande la crise d'asthme pour se déclancher ? La réunion de trois facteurs.

1^o Une cause déclanchante, essentiellement polymorphe : perturbation atmosphérique, émotions, allergènes, etc...

2^o Un déséquilibre neuro-végétatif dans le sens plus ou dans le sens moins.

3^o Une épine irritative au niveau des voies aériennes supérieures.

L'interrelation entre la cause déclanchante et le trouble neuro-hormonal se trouve vérifiée d'une façon décisive dans l'observation, devenue classique de Widal, Abrami et de Gennes (1175).

Il s'agit d'une femme de 40 ans, chez qui existent des crises d'asthme depuis l'âge de 14 ans, époque où les premières règles apparaissent. C'est l'inhalation de pétales de roses qui constitue l'agent sensibilisateur, déclancheur de la crise. Pendant plus de deux ans, les crises disparaissent, puis réapparaissent assez souvent jusqu'à l'âge de 24 ans, date à laquelle survient une grossesse qui fait disparaître tous les accidents.

Une nouvelle crise se produit deux jours avant le retour de couches, puis les crises se succèdent jusqu'à l'âge de 37 ans, date à laquelle survient une ménopause précoce qui marque la cessation des troubles.

C'est alors qu'apparaissent des signes d'hypothyroïdie, en même temps que des accès dyspnéiques mais sans crise asthmatique véritable. A la suite d'un traitement par l'extrait thyroïdien, tout disparaît. L'inhalation de roses ne déclanche plus de crises, « l'anaphylaxie obéissant à l'opothérapie thyroïdienne ». « Où trouver, dit Paule Geffroy dans sa thèse, un exemple meilleur de l'association des facteurs endocriniens, des facteurs allergiques et de la disparition de l'asthme anaphylactique, non pas grâce à des méthodes de

désensibilisation, mais grâce au traitement du terrain par une médication glandulaire ? »

Un bel exemple du rôle du déséquilibre endocrinien dans l'asthme nous a été fourni par M. R..., venu consulter en 1943.

Ce malade de 33 ans, après avoir fait quelques petites crises d'essoufflement à l'effort pendant cinq ans, présente pour la première fois, en 1943, une crise d'asthme typique qui dure 5-6 jours. Devant la répétition des crises et l'inefficacité d'un traitement classique (éphédrine, évatmine, sérum de Heckel, antergan, etc...) nous sommes frappés après un nouvel examen par

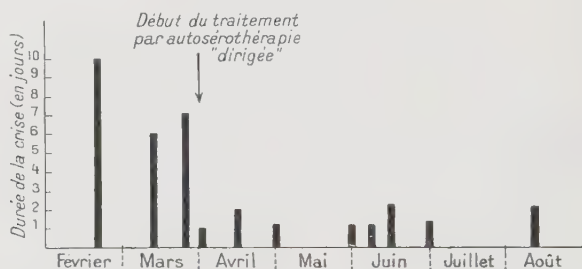


FIG. 25. — Effets de « l'auto-sérothérapie dirigée » sur la fréquence et la durée de crises d'asthme chez un homme dont les crises avaient une allure cyclique.

certains signes d'allure endocrinienne : 1° ce malade fait des crises selon un rythme d'allure menstruel : le 1^{er} ou le 15 de chaque mois ; 2° chaque crise est annoncée par un herpès de la région anale et une légère oxyurose.

Dans les jours qui précèdent la date à laquelle devrait se produire la crise d'après le rythme observé, nous faisons faire des ampoules d'auto-sérum. La crise survient à la date prévue. On fait deux ampoules d'auto-sérum. La crise est jugulée en 24 heures. On peut voir sur la figure 25 la diminution nette de l'intensité des crises à partir du moment où sont pratiquées les injections d'auto-sérum.

Néanmoins, devant la persistance des crises, on adresse le malade au Professeur Santenaise qui ordonne un traitement à base de vagotonine. Au bout de trois mois les crises ont complètement disparu et actuellement (février 1946) il n'y a plus de crises depuis 18 mois.

En résumé il s'agit donc d'un asthmatique présentant un déséquilibre vago-sympathique, amélioré par de l'auto-sérothérapie « dirigée » et guéri par de la vagotonine.

Ceci nous amène à la théorie de Chiray et de ses collaborateurs, théorie très générale dont nous avons déjà parlé à propos des troubles digestifs dans l'hyperfolliculinie, et qui, en ce qui concerne l'asthme a été remarquablement développé par Paule Geffroy (494).

Claude et Allemamy-Wall (231), frappés par l'action variable de

la puberté, de la menstruation, de la grossesse, de la ménopause, sur les crises d'asthme, avaient déjà émis l'hypothèse que celles-ci fussent la traduction d'un déséquilibre vago-sympathique chez des sujets ayant déjà un système sympathique instable.

Pour Chiray, les choses se passent de la façon suivante. Le système nerveux végétatif doit être normalement assez équilibré pour amortir les causes déclanchantes d'asthme. Un déséquilibre de ce système vient-il à se produire, que celui-ci devient sensible et réceptif à un facteur déclanchant donné. La crise d'asthme se produit.

Or, si les troubles hormonaux sont loin d'être les seuls modificateurs du terrain neuro-végétatif, ils n'en sont pas moins des modificateurs importants. On conçoit donc dans ces conditions que tout trouble hormonal, qu'il soit dans le sens moins ou dans le sens plus, soit susceptible de créer le déséquilibre neuro-végétatif suffisant pour qu'apparaisse la crise d'asthme. « On peut donc concevoir des asthmes liés aussi bien à une hyposécrétion qu'à une hypersécrétion, quels que soient l'âge et le sexe du malade. *Ce qui revient à dire que le déséquilibre hormonal en soi importe infiniment plus que le sens de l'équilibre* » (P. Geoffroy).

Cela est tellement vrai que certaines malades guéries d'abord par la testostérone, deviennent par la suite rebelles à ce traitement, mais sont par contre améliorées par la folliculine. Ce qui peut s'interpréter de la façon suivante : l'asthme lié d'abord à une hyperfolliculinie, s'améliore sous l'action d'un traitement anti-œstrogène qui ramène la malade à un état folliculinique normal. La prolongation du traitement entraînant une hypofolliculinie secondaire, provoque l'apparition de nouvelles crises, d'origine hypofolliculinique cette fois, et qui de ce fait sont jugulées par des injections de folliculine.

« Il y a donc autant d'asthmes ovariens qu'il y a d'anomalie de sécrétions hormonales de l'ovaire. Il y a l'asthme des hypofolliculiniques ; l'asthme des hyperfolliculiniques et peut-être l'asthme des malades avec une sécrétion modifiée » (Chiray, Mollard et Duret, 214).

Cette même remarque peut s'appliquer aux asthmes d'origine thyroïdienne ou de toute autre origine glandulaire.

Cette théorie de Chiray explique en outre d'une façon lumineuse tous les faits ayant trait aux rapports paradoxaux entre l'asthme d'une part, et la puberté, la grossesse, la ménopause, d'autre part. Pour ne prendre que le cas de la grossesse par exemple, on pourra voir un asthme d'origine hypofolliculinique disparaître pendant cette période par l'hyperfolliculinie compensatrice que provoque la gravidité ; ou, au contraire, voir des crises d'asthme apparaître pendant cette même période par suite de la perturbation neuro-hormonale qu'apporte cet état.

Mécanisme de l'action hormonale. — Il reste une question à se poser. Par quel mécanisme intime la déviation hormonale déclan-

che-t-elle la crise d'asthme ? Par le même mécanisme que dans l'asthme anaphylactique ou par un mécanisme spécial ?

Il est difficile de répondre avec précision à cette question ; la seule chose qu'on puisse dire c'est qu'il semble que l'asthme endocrinien entraîne les mêmes modifications humorales que l'asthme anaphylactique, c'est-à-dire en particulier : leucopénie, éosinophilie, chute de la tension artérielle. De plus, Ferrier a pu constater dans plusieurs observations d'asthmes endocriniens (non encore publiées) que la simple diathermie faite sur une glande endocrine (pas toujours la même dans tous les cas) pouvait entraîner en quelques minutes les modifications humorales observées dans l'asthme anaphylactique.

Ainsi, pour nous résumer, l'hyperfolliculinie n'intervient dans l'asthme que dans la mesure où elle provoque un déséquilibre neuro-végétatif suffisant pour déclancher la crise, mais elle n'est pas asthmatogène par elle-même, en ce sens qu'elle ne provoquera pas nécessairement ce déséquilibre neuro-végétatif suffisant. L'hyperfolliculinie se présente donc comme un des nombreux maillons de la chaîne des causes déclanchantes de l'asthme.

CHAPITRE VIII

HYPERFOLLICULINIE ET TUBERCULOSE

Nous nous empressons de dire que nous n'avons personnellement aucune expérience clinique du rôle de l'hyperfolliculinie et de la dysharmonie hypophyso-ovarienne en phtisiologie.

Ce n'est qu'en prenant connaissance des travaux de Chiray (216), de Duret (387), de Chouinard (220), de Bourgeois (117) pour ne citer que les principaux, que nous avons été frappé par certains faits ayant trait aux rapports entre les poussées de tuberculose et certains déséquilibres neuro-hormonaux et qu'il nous a semblé que ces faits rentraient dans le cadre de la dysharmonie hypophyso-ovarienne.

Une première série de faits montre que la tuberculose est directement sensible aux perturbations neuro-hormonales.

a) Les accidents et les poussées évolutives tuberculeuses se voient avec un maximum de fréquence chez les sujets qui ont un système vago-sympathique instable. Il semble que l'excitabilité vago-sympathique soit en effet une cause d'aggravation de la tuberculose, et qu'au contraire le fait d'un système vago-sympathique bien équilibré soit l'apanage des formes fibreuses et peu évolutives.

Or il est évident qu'entre autres facteurs l'équilibre hormonal joue un rôle considérable sur le tonus neuro-végétatif. Nous avons vu que d'après Mavromati (793) les troubles vago-sympathiques étaient très marqués chez les hyperfolliculiniques et que la courbe du tonus nerveux végétatif était parallèle à celle de la folliculinémie.

b) Les accidents et les poussées évolutives tuberculeuses surviennent avec un maximum de fréquence aux diverses étapes de la vie génitale : puberté, grossesse, ménopause. Ces états de déséquilibre hormonal ont indiscutablement une influence nocive sur la tuberculose.

c) Les règles ont une action non moins nocive. On connaît depuis longtemps les poussées fébriles pré-menstruelles des tuberculeux ; la fréquence avec laquelle existent des hémoptysies à cette période.

d) Enfin les règles elles-mêmes sont souvent perturbées et les périodes d'amélioration de la tuberculose correspondent en général à une amélioration de la régularité des menstrues.

Se basant sur ces données, un certain nombre d'auteurs ont essayé, souvent très empiriquement d'ailleurs, de traiter certains tubercu-

lieux avec des hormones génitales, progestérone et testostérone en particulier (Duret, 387 ; Chouinard, 220 ; Bourgeois et Bocquet, 117).

Souvent ils constatèrent des résultats surprenants, non seulement sur l'état pulmonaire (amélioration des signes physiques) mais sur l'état général et la symptomatologie fonctionnelle : reprise de poids, meilleur appétit, disparition des signes neurotoniques tels qu'émotivité, anxiété, de l'érotisme même, quand il existait. A propos de ces derniers symptômes, notamment, il est difficile de ne pas faire de rapprochements avec ce que l'on observe chez les hyperfolliculiniques.

En gros, par conséquent, « l'évolution de la tuberculose serait liée, dans certains cas tout au moins, à un déséquilibre endocrinien ; ces troubles disparaissent-ils, la tuberculose se stabilise » (thèse de Chouinard, 220). Dans un cas cité dans cette thèse on constate qu'en améliorant une hyperfolliculinie on améliore les signes pulmonaires connexes.

Pour reprendre la théorie défendue par Chiray et ses coll. (216) on peut dire à propos de la tuberculose qu'il semble qu'un certain terrain, conséquence d'un déséquilibre neuro-hormonal, soit nécessaire au développement de cette affection. C'est en ce sens que la dysharmonie hypophyso-ovarienne peut jouer un rôle, et qu'ainsi que l'expérience l'a montré, en rétablissant l'équilibre on agit sur la tuberculose. Souvent il s'agira d'une hyperfolliculinie. Souvent il s'agira d'un autre trouble hormonal. Toujours est-il que dans un grand nombre de cas, on obtient des résultats remarquables en s'inspirant de ces notions. Ces résultats paraissent être de deux ordres.

« Les uns ont trait aux phénomènes vaso-moteurs : leur nature fluxionnaire explique qu'ils soient transitoires, curables, réversibles ; on voit s'arrêter les hémoptysies et disparaître les sensations d'étouffement, de constriction du thorax, de congestion céphalique qui traduisent la diffusion des troubles.

L'examen clinique montre une diminution des signes d'auscultation qui dépendaient sans doute de l'œdème et des troubles circulatoires ; sur le film radiographique il est possible d'observer la régression des images en mailles de filets imputables au processus de vasodilatation (Bezançon et Le Seach). La thérapeutique décongestionnante agit donc sur les réactions périfocales » (Albeaux-Fernet, 9).

Toutes ces données sont trop générales pour ne s'appliquer qu'à la femme. Quel est le rôle du testicule et du couple hypophyso-testiculaire chez l'homme dans la tuberculose ? C'est une question à laquelle il est impossible de répondre actuellement. Rappelons simplement que récemment on a parlé d'un syndrome d'hypertestostéronie qui serait chez l'homme le pendant du syndrome d'hyperfolliculinie (Chiray, Mollard et Maschas, 215).

Pour nous résumer nous dirons que le déséquilibre neuro-hormonal semble jouer un rôle important dans les phénomènes tuber-

culeux ainsi que le montrent des arguments cliniques et thérapeutiques.

Certaines observations laissent à penser que la dysharmonie hypophyso-ovarienne est souvent à la base de ce déséquilibre neuro-hormonal.

Il serait intéressant de pousser les investigations endocriniennes plus avant dans les services de phtisiologie pour vérifier certains faits encore trop peu nombreux pour en tirer des conclusions fermes.

CHAPITRE IX

HYPERFOLLICULINIE ET CANCER

Pendant longtemps on a dénié à l'hyperfolliculinie toute action prédisposante au cancer (Novak, 881, 886 ; Novak et Martzloff, 902 ; Shaw, 1061 ; Burch, 147 ; Cullen, 304 ; Herrel, 563) et lorsque Burch disait : « Je n'ai jamais vu le cancer et l'hyperplasie muqueuse associés chez une même malade et je n'ai jamais noté que l'hyperplasie prédisposât au cancer », il traduisait l'opinion à peu près unanime. Pourtant, dès 1922, Meyer (806), puis Schroeder (1032) et Taylor (1111), en 1928 et en 1932, constataient la coexistence de cancer utérin et d'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Certaines constatations de Dingemanse, Freud, de Jongh et Laqueur (350), de Cori (249, de B. Zondek (1202), de Schön (1026, 1027), de Novak (899), de Lacassagne (674 à 683), tant d'un point de vue expérimental, que d'un point de vue humoral et histologique, remirent la question de la relation de l'hyperfolliculinie et du cancer à l'ordre du jour.

Les progrès de la génétique et de la chimie avaient facilité la tâche des chercheurs. D'une part, en effet, les études génétiques, effectuées surtout sur la souris, ont permis de sélectionner des souches pures, dans lesquelles le cancer spontané apparaît avec une fréquence déterminée et qui constituent ainsi un matériel de choix pour l'étude des influences hormonales sur la genèse du cancer.

D'autre part, dans le domaine des hormones, les progrès réalisés par la chimie mirent à la disposition des expérimentateurs des produits hautement actifs et pratiquement semblables aux hormones sécrétées par l'ovaire.

Rapports chimiques entre les substances œstrogènes et les goudrons.

C'est parce que la formule des substances œstrogènes s'est révélée très proche des formules de certains goudrons qu'on s'est demandé si la folliculine n'aurait pas, comme certains goudrons, un pouvoir cancérogène.

Ce pouvoir cancérogène des goudrons de houille fut découvert par

deux auteurs japonais : Yamagiwa et Ichikawa en 1915 (1198, 1199). Ces auteurs constatèrent que, par des applications prolongées de goudron sur la peau de l'oreille du lapin, on pouvait faire apparaître des transformations malignes locales.

Ces expériences furent répétées et confirmées par Tsutsui (1132). Cet auteur montra, en outre, que le matériel de choix est la souris, les pourcentages de cancers obtenus étant bien plus considérables que sur le lapin.

Ce n'est que 15 ans après, en 1930, que commencèrent les premières études systématiques sur la constitution chimique des dérivés des goudrons de houille.

Et c'est aux chimistes anglais que revint le mérite d'avoir réalisé les rapports entre certains goudrons cancérigènes et les substances œstrogènes, en envisageant la possibilité d'une origine commune à partir du cholestérol (Cook et ses coll., 243, 244, 245, 246, 247 ; Barry et Cook, 61, 62 ; Kennaway, 641, 642, 643).

Or, en 1933, Windhaus (1181), Rosenheim et King (1000) découvrent la formule de constitution du cholestérol et des acides biliaires. En partant de ces données, Cook et ses collaborateurs réalisent la synthèse du méthylcholanthrène, carbure cancérigène synthétisé, à partir des acides biliaires, par une suite de réactions relativement simples, établissant ainsi un lien direct entre les carbures cancérigènes et les stérols ; stérols à partir desquels, on le sait, sont synthétisées actuellement la plupart des hormones génitales.

Et ce lien résidait en la possession commune d'un même noyau fondamental : le cyclopentenophénanthrène.

Ainsi on avait pu obtenir à l'état pur une substance cancérigène. Fort des rapports existant avec les substances œstrogènes, on chercha si ces substances cancérigènes étaient douées d'un pouvoir œstrogène. C'est ce que Cook et Dodds (244) montrèrent en 1933, puis Cook, Dodds, Hewett et Lawson (245) l'année suivante. De leur côté, Ascheim et Hohlweg (42) tiraient de substances bitumeuses des corps à pouvoir œstrogène.

Mais l'on s'aperçut vite qu'il n'en était pas ainsi de tous les dérivés à noyau phénanthrène et que certaines substances douées d'un pouvoir cancérigène n'avaient pas de pouvoir œstrogène (Seelig, 1044) ; que le cholestérol lui-même, bien que saturé, n'était pas œstrogène, alors que le néo-ergostérol, la vitamine D, l'ergostérol, non saturés, l'étaient (Cook et Dodds, 244).

Ainsi ce noyau que l'on considérait comme indispensable ne l'était pas. Les belles recherches de Dodds sur les œstrogènes de synthèse confirmèrent cette notion. Cet auteur montra en effet en isolant le 4 : 4' dihydroxydiéthylsilbène, que le noyau phénanthrène n'était pas indispensable à l'action œstrogène (357). On peut donc conclure de tout cela que :

1° Il y a des substances à la fois cancérigènes et œstrogènes.

2° Il y a des substances cancérigènes, non œstrogènes.

3° Il y a des substances œstrogènes, non cancérigènes.

4° Il n'y a pas de parallélisme, en ce qui concerne les substances à la fois cancérigènes et œstrogènes, entre la puissance des deux activités, les substances les plus cancérigènes n'étant pas les plus œstrogènes.

Enfin les cancers obtenus avec les goudrons et avec les substances œstrogènes ne sont pas semblables. Le goudron agit, semble-t-il, en stimulant les mitoses et la croissance des tissus. Il n'y a pas de spécificité tissulaire, car il agit aussi bien sur le tissu épithélial que conjonctif.

Il n'en est pas de même de la folliculine qui a une action nettement élective.

D'autre part, le cancer obtenu par action du goudron est un cancer local ; qui plus est, si l'on cesse les applications, la tumeur s'atrophie et parfois disparaît d'elle-même. Ce qui revient à dire qu'il s'agit d'un cancer qui guérit spontanément. « Et pour un clinicien habitué à éliminer du cadre du cancer toute tumeur qui n'entraîne pas la mort du porteur, la méfiance est éveillée » (Imbert, 607).

Or le cancer provoqué expérimentalement par les substances œstrogènes n'est jamais un cancer local. Aussi est-il vraisemblable que les groupes chimiques responsables de ces actions ne doivent pas être les mêmes malgré leurs rapports étroits (Burrows et Kennaway, 158 ; Loeb, 749). Il faut toutefois noter qu'il y a une similitude de posologie, qu'il s'agisse d'hydrocarbures cancérigènes ou de substances œstrogènes, ce sont sensiblement les mêmes doses qui provoquent l'œstrus chez une souris castrée (Oberling, M. et P. Guérin, 903).

Le cancer expérimental par les substances œstrogènes.

En 1916, Lathrop et Loeb (703) avaient constaté que l'ablation des ovaires, pour autant qu'elle était pratiquée précocement (avant le 6^e mois), diminuait considérablement la fréquence du cancer mammaire de la souris. En 1927, Cori (249), en expérimentant sur des lignées de souris sensibles au cancer, confirme ce fait et insiste sur l'importance de la précocité de l'intervention. Pratiquée après le 6^e mois, celle-ci reste sans effet. Entre le 2^e mois, elle diminue nettement la fréquence du cancer. Effectuée entre le 15^e et de 22^e jour, elle évite tout à coup l'apparition du cancer. De toute façon, et cela a encore été montré récemment, la fréquence avec laquelle apparaît le cancer est moindre chez l'animal castré (Lipschütz et Vargas, 740).

Dans une très jolie contre-expérience, Murray (857, 858, 859) apporte la preuve décisive de ce rôle de l'ovaire. Alors que le cancer du sein n'existe jamais chez la souris mâle, il le fait apparaître chez

ces animaux en leur greffant des ovaires, résultat que n'avait pu obtenir Loeb (746) en 1919.

Ces expériences faisaient donc la preuve du rôle cancérigène de l'ovaire. On attribua ce rôle à la folliculine et Lacassagne put, dans toute une série d'expérimentations, prouver le bien-fondé de cette hypothèse en provoquant par des injections de substances œstrogènes, le cancer du sein chez des lignées de souris sensibilisées au cancer (675, 678, 681, 682, 683). En 1930, Goormaghtigh et Amerlinck (519, 520) signalent la production de formations adénomateuses dans la mamelle de la souris folliculinisée depuis longtemps et réalisent la même année la maladie de Reclus expérimentale chez cet animal (519).

En 1940, Noble, Euen et Collip (877) en utilisant l'inclusion sous-cutanée de tablettes d'œstrone, provoquent un cancer mammaire chez le rat dans 28 cas sur 49. On put montrer d'autre part que des doses de folliculine capables de provoquer un cancer ne le provoquaient plus si l'on ajoutait de la progestérone dans des proportions convenables (400 γ de progestérone pour 30 γ d'œstradiol) ; ce qui met bien en relief le rôle cancérigène de la folliculine (Korenchewsky et Hall, 660).

Mais deux faits restreignaient la valeur de ces résultats, c'est que d'une part ils étaient obtenus sur des lignées de souris sensibilisées au cancer et que d'autre part le cancer obtenu était électivement un cancer du sein.

1° *Cancérisation de lignées non sujettes au cancer.* — Dans des expériences ultérieures, Lacassagne montrait que même sur des lignées de souris *non sensibilisées* au cancer, il obtenait dans un assez grand pourcentage de cas, l'apparition d'adéno-carcinomes mammaires avec des substances œstrogènes (680). Ces résultats sont confirmés par Gardner, Smith, Strong et Allen (490), Mac Euen, Selye et Collip (412).

Récemment (1940), Geschickter et Byrnes (508) obtenaient après 7 ans de traitement par des substances œstrogènes, 202 cancers mammaires sur 555 rats albinos, alors que pendant ce même temps il ne se produisait pas un cancer spontané chez plus de 5.000 animaux.

D'un point de vue doctrinal, cela est capital ; le facteur héréditaire est en effet relégué en deuxième plan et la folliculine apparaît comme le *primum movens* de la transformation néoplasique.

2° Des tentatives ultérieures montrèrent que, bien que dans une proportion moindre, on pouvait obtenir d'autres cancers que le cancer du sein, avec les substances œstrogènes.

D'après Loeb (746), les organes sexuels susceptibles de donner du cancer sous l'action de la folliculine sont dans l'ordre de fréquence, glandes mammaires, vagin et col utérin (Rappelons qu'avec les hydrocarbures cancérigènes la spécificité tissulaire est beaucoup moins prononcée).

C'est ainsi qu'on a pu obtenir des cancers du vagin et du col utérin (Lacassagne, 677, 679 ; Suntzeff, Burns, Moskop et Loeb, 1103 ; Gardner, Allen, Smith et Strong, 489), de l'épithélium vésical (Lacassagne, 676), des ovaires (Champy, 201).

Assez récemment pourtant (1943), des auteurs américains n'ont pu obtenir aucun cancer chez le singe femelle avec des doses élevées d'œstrogènes (Engle, Krakover et Haagensen, 401).

Enfin, certains auteurs, notamment Fellner (418) ont trouvé à la folliculine une action inhibitrice sur le cancer ; le développement du cancer de la souris serait, pour cet auteur, entravé par des injections de folliculine.

Quoi qu'il en soit, il semble que d'après l'ensemble des travaux dont nous avons parlé, on puisse affirmer que : 1° l'ovariectomie précoce empêche le développement du cancer et qu'à ce titre l'ovaire joue un rôle capital dans le déclenchement du processus cancérigène et que 2° les injections de substances œstrogènes provoquent, ou, pour le moins, favorisent ce déclenchement. Cela a au moins une conséquence pratique c'est que nombre de cliniciens éminents d'Europe et d'Outre-Atlantique proscrivent formellement l'usage de folliculine chez les femmes suspectes de fibromes ou de cancer.

Depuis la découverte des œstrogènes de synthèse, Lacassagne a pu réaliser avec ces substances des lésions identiques à celles obtenues avec les œstrogènes naturels. Il signale même que le développement du cancer est plus précoce avec le diéthylstilbestrol (682).

A ce propos, ses expérimentations « révèlent avec toute netteté l'existence de stades intermédiaires entre une simple hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre et une prolifération atypique et métaplastique » (677).

Lipschütz (735) de son côté, dans ses expériences de réduction de masse ovarienne (qui agissent en provoquant une hyperfolliculinie expérimentale), constate qu'en même temps que l'apparition d'hyperplasie glandulo-kystique se produit une métaplasie des cellules du col utérin avec épidermisation et kératinisation. Ces phénomènes sont beaucoup plus marqués qu'au niveau de la muqueuse utérine. Mais il ne s'agit là que d'un aspect proche de celui du cancer sans qu'on puisse parler véritablement d'aspect cancéreux. De même les expériences d'Overholser et Allen sur le singe. Ces auteurs associent à des injections prolongées d'œstrone (1.535 à 4.747 U. R. en 16 à 90 jours) des traumatismes cervicaux : coupures de ciseaux du col utérin toutes les semaines. Il se produit chez les cinq animaux utilisés une hyperplasie épithéliale atypique et une métaplasie à la jonction de l'épithélium stratifié squameux et glandulaire, réalisant d'après ces auteurs « un état pré-cancéreux » (919, 918, 920).

Zuckermann (1219), par la folliculine seule (255.000 U. I. en 365 jours), obtient une érosion du col utérin du *Macacus Rhesus*, mais pas de cancer.

Quant à la transformation métaplasique de l'épithélium cylindrique, elle n'a pas les caractères propres à la malignité et de plus est réversible.

Mêmes conclusions d'Engle et Smith (399) avec 33.000 à 95.000 U. I. de folliculine en 60 à 70 jours. Ces auteurs ajoutent que le fait le plus curieux de leur expérimentation réside dans l'apparition, au cours du traitement intempestif par la folliculine, d'une hémorragie utérine.

Enfin il est intéressant de noter que l'on observe parfois, au cours de cette cancérisation expérimentale, des modifications et même des tumeurs de l'hypophyse. C'est ce qu'ont constaté de nombreux auteurs. Ainsi sur 6 rates castrées, au bout de 331 jours d'un traitement quotidien de 30 γ de folliculine, Euen, Selye et Collip (412) notent l'existence d'adénomes caverneux au niveau du lobe antérieur ; de même chez 2 rats mâles (sur 5 traités), Cramer et Horning (299) notent dans tous les cas, chez le mâle, l'apparition simultanée d'une tumeur hypophysaire et d'un cancer du sein, avec une administration prolongée de folliculine, alors qu'en application cutanée ils n'observent sur 12 souris traitées que 8 hypertrophies hypophysaires, 3 tumeurs et 1 hypophyse normale. Par contre, toujours avec de la folliculine en application cutanée, Burrows (156) ne constate qu'une tumeur chromophile de l'hypophyse sur 567 souris mâles.

Les mêmes résultats sont observés par Oberling, M. et P. Guérin (903), avec des applications intracérébrales de benzopyrène, puisqu'ils obtiennent à tout coup des adénomes volumineux de l'anté-hypophyse du rat.

Or les tumeurs spontanées de l'hypophyse chez le rat sont extrêmement rares (Gardner, Strong et Smith, 491).

Une tumeur sur 11.000 souris examinées par Slye, Holmes et Wells (1078), ce qui ne fait qu'augmenter la valeur de ces résultats.

Zondek (1207) ne constate qu'une augmentation de volume ($\times 4$) sans tumeur, et il ne trouve cette augmentation que chez le mâle (un seul cas chez une rate). Dans d'autres expérimentations, par contre, il provoque une tumeur avec 280.000 U. I. en 16 semaines et une très grosse augmentation de poids chez 4 autres animaux (1209).

On a critiqué les expérimentations sur la cancérisation par de fortes doses d'œstrogènes en disant que les doses employées dépassaient les possibilités endogènes de l'animal ; que celui-ci était incapable de lui-même de produire de telles doses de folliculine et que par suite les résultats obtenus n'avaient pas de valeur. Fleiffer (953) a montré que ces critiques n'étaient pas fondées. Il a pu, en se basant sur le fait que l'hypophyse de la souris mâle était physiologiquement beaucoup plus puissante que celle de la femelle, transplanter, dès la naissance, une hypophyse de souris mâle à une souris femelle. L'hypophyse se vascularise et grandit normalement. Il se produisit une

hyperovaric, du fait de la production d'hormones gonadotropes au taux du mâle et un développement atypique de l'utérus et des glandes mammaires, identique à celui que l'on observe après des injections fortes et prolongées de substances œstrogènes.

Cette très jolie expérience, tout en confirmant le rôle de la folliculine dans la genèse du cancer, montrait en outre que la quantité de folliculine nécessaire à l'apparition de la tumeur, pouvait être élaborée physiologiquement par l'animal.

Corps œstrogènes dans le cancer.

1° POUVOIR ŒSTROGÈNE DES TUMEURS. — Un certain nombre de faits semblent prouver que les tumeurs cancéreuses sont douées d'un pouvoir œstrogène.

On a pu, en effet, retirer de tumeurs malignes des extraits doués de pouvoir œstrogène (Silberstein, Fellner et Engel, 1968 ; Loewe, Randenbusch et Voss, 1960).

Notamment dans l'adéno-carcinome du sein, Lewis et Geschickter (1957) ont relevé chez une négresse de 12 ans, 6 U. R. par gramme de tissu. Lacassagne et Nika (1963) trouvent une activité œstrogène dans le liquide de kyste du sein chez une femme atteinte de cancer (1.000 U. S.). Par contre, ils n'en trouvent pas dans le broyat de tissu cancéreux. Récemment (1964), M. et J. Loeper (1964) constatèrent, avec un extrait lipidique du cancer du sein une réaction d'Allen et Doisy positive dans deux cas sur quatre.

Dans l'ensemble, il y a donc un certain pouvoir œstrogène des tissus cancéreux mais ce pouvoir est faible et, pour certains, du même ordre de grandeur que celui des tissus normaux (Frank, Goldberger, Salmon et Friedman, 1965).

Aussi ne peut-on tirer de conclusions formelles de ces données avant que des expériences plus précises n'aient été faites.

2° TAUX DES SUBSTANCES ŒSTROGÈNES DANS LES HUMEURS DE SUJETS ATTEINTS DE CANCER. — La cellule endocrinienne atteinte de cancer sécrète son hormone en surabondance, et non viciée (Courrier, 1957). Il est évident que cette élaboration peut faciliter le diagnostic. On a donc cherché à mettre en évidence des surproductions hormonales dans les néoplasies.

a) SANG. — On trouve parfois un pouvoir œstrogène élevé (1.000 U. S.) dans le sang de sujets porteurs de tumeurs malignes (Dingemans, Freud, de Jongh et Laqueur, 1950) ; 10.000 U. S. pour Freud (1952).

Par contre, Engel (1953) ne trouve que des taux minimes, 0,3 U. S. chez la souris normale, plus de 1 U. S. chez la souris greffée de sar-

come ou d'épithélioma. Simonnet (1069) ne trouve aucun pouvoir œstrogène au sang de rats mâles greffés de sarcome.

b) URINES. — Les résultats sont assez discordants. Certains trouvent une importante élévation du taux des substances œstrogènes urinaires, jusqu'à 5.000 U. S. par litre. En outre, Zondek (1202) a pu trouver des quantités importantes d'hormones gonadotropes dans 81,8 p. 100 de femmes présentant des cancers génitaux divers.

Sur 117 cas de tératome du testicule, Ferguson (423) trouve de 50 à 40.000 U. S. de folliculine par litre. D'autres trouvent des chiffres identiques aux chiffres normaux (Winter, 1182). Et pour Harde, Henri et Batier (549), il n'y aurait aucune relation entre la quantité de folliculine trouvée et la gravité du cancer. Geschickter et ses coll. (508, 509) trouvent des taux élevés de substances œstrogènes dans le cancer du sein mais des taux aussi élevés dans les gynécomasties de l'homme.

Pourtant Schön (1027) apporte des faits troublants. Non seulement il confirme les taux élevés de substances œstrogènes dans les urines, mais il constate la disparition de la folliculine urinaire après l'ablation chirurgicale du cancer et sa réapparition avec une évolution ultérieure de la tumeur.

Quoi qu'il en soit, ces résultats sont trop peu concordants pour qu'on puisse en tirer des conclusions. « Il n'y a cependant aucun doute qu'on doive s'attarder dans l'avenir à des résultats de recherche intéressants sur le rapport existant entre l'hormone folliculinique des tumeurs et les matières qui ont provoqué précédemment dans le corps la naissance de carcinome » (Siebke, 1066).

Cancer et hyperfolliculinie en clinique.

Un certain nombre d'auteurs ont pu constater que l'on trouve, dans une proportion qui semble dépasser la simple coïncidence, des lésions hyperplasiques de la muqueuse utérine dans des cas de cancer utérin. Dans un ordre d'idées plus générales on n'avait pas été sans remarquer l'influence stimulatrice que semblait avoir la grossesse sur l'évolution du cancer du sein et de l'estomac, influence stimulatrice qu'on peut rattacher à l'hyperfolliculinie gravidique (Schockaert, 1023).

Nous avons vu le rôle de l'hyperfolliculinie dans la genèse du fibrome. Il est intéressant de constater qu'on trouve un gros pourcentage de fibromes coexistant avec des cancers de l'utérus (38 p. 100 de cas pour Scheffey, Thudium et Farell dans une statistique récente portant sur 75 cas (1019).

D'autre part, dans certains cas d'hyperplasie, on trouve non seulement la coexistence d'adéno-carcinome mais sur des mêmes coupes et parfois sur un même champ microscopique des aspects histologi-

ques douteux, « avec tous les degrés de transition entre la lésion franchement bénigne et la lésion franchement maligne, en passant par des lésions suspectes à la limite de l'image bénigne et de l'image maligne » (Novak, 899 ; Ewing, 413, Meyer, 806) et que les auteurs américains qualifient de « borderline lesions ».

Ces « borderline lesions » qu'on pourrait traduire par « aspects limites » (entre l'aspect bénin et l'aspect malin) sont constituées notamment par :

- des métaplasies de l'épithélium glandulaire, ce dernier prenant alors l'aspect de l'épithélium tubaire ;

- des aspects syncytiaux ;

- des métaplasies squameuses de l'épithélium de surface. Taylor (111), Beckmann (73) et Shaw (1061) y ajoutent une certaine tendance à l'invasion de la muqueuse dans le myomètre (adénomyome) et une tendance à la récurrence.

Ces aspects, notamment la métaplasie squameuse, avaient déjà été notés, notamment par Ruge et Veit (1009) dès 1886, par Novak et Martzloff en 1924 (902), par Schroeder en 1915 et en 1918 (1032, 1033).

Dans deux cas, Meyer constate la coexistence de lésions cancéreuses en pleine zone d'hyperplasie et un cas où il y a « transition entre la lésion bénigne et maligne ». Dans 4 autres cas : coexistence de cancer avec hyperplasie (807).

Pour Taylor (1111) dont l'étude porte sur 85 hyperplasies et 152 cancers, l'hyperplasie est un facteur prédisposant au développement ultérieur du cancer. Cet auteur rapporte deux cas particulièrement typiques dans lesquels une première biopsie faite pour des hémorragies utérines suspectes montre une hyperplasie endométriale, et où une deuxième biopsie pratiquée deux ans après, à l'occasion d'une reprise des hémorragies, montre des lésions cancéreuses en même temps qu'une persistance de l'hyperplasie.

Dans 4 autres cas, l'hyperplasie a aussi vraisemblablement précédé le cancer. L'association cancer et hyperplasie a été notée dans 5 cas. De même il y a de nombreux cas douteux pour Adler (6), Siegert (1067). Pour Mack (767) il y a un rapport entre l'intensité de l'hyperplasie et l'intensité des signes fonctionnels. C'est ainsi qu'il constate que si le curettage est un moyen thérapeutique suffisant pour les « mild hyperplasia » (hyperplasies légères), les rayons X semblent nécessaires pour les hyperplasies plus sérieuses. Par contre, pour Payne (949), la coexistence du cancer et de l'hyperplasie n'est qu'une coïncidence. De même pour Fluhmann (448), bien que dans deux cas cet auteur trouve une métaplasie squameuse de l'épithélium de surface ; pour Herrel (563), qui sur 50 cas de cancer endométrial trouve dans 48 cas (96 p. 100) une muqueuse de type folliculinique avec pourtant quelques glandes kystiques dans 71 p. 100 des cas.

Hintze (572), sur 24 cas d'hyperplasie glandulo-kystique de la

muqueuse utérine avec certains aspects rappelant le cancer, n'a vu, ultérieurement, aucune transformation cancéreuse. Hofbauer (587, 589), tout en reconnaissant une origine hormonale possible à des certains cancers du col, n'a jamais constaté de cas limites entre l'hyperplasie et le véritable cancer. Il y a coexistence d'hyperplasie dans 25 cas (soit 24 p. 100). Et si l'on tient compte que dans 40 cas de cancer la coupe n'intéressait pas la lésion cancéreuse, cela ne fait plus en fait que 64 cas valables, ce qui porte pour les 25 cas d'hyperplasie le pourcentage à 39 p. 100. Aussi cet auteur n'hésite-t-il pas à écrire que l'hyperplasie de l'endomètre doit être classée comme une lésion pré-cancéreuse, en ce sens qu'elle prédispose au développement ultérieur d'un cancer utérin.

TABLEAU XVIII. — *Hyperplasie kystique et cancer.*

	<i>Hyperplasie glandulo-kystique Nombre de cas</i>	<i>Aspects précancéreux « borderline lesions » Nombre de cas</i>
Hintze	?	24
Novak et Enmei-Yui.	804	14
Fluhmann.	75	2

Et d'un point de vue thérapeutique, il partage l'opinion de Mack ; c'est-à-dire que, au moins chez les femmes ménopausées, il y a intérêt, en s'appuyant sur des notions, à pratiquer une castration ovarienne radiothérapique, au lieu de se contenter d'un simple curetage. Et Allen (17) considère comme dangereuse l'utilisation de la folliculine chez la femme d'un certain âge.

Il en est de même de Auchincloss et Hadgensen (47) qui, relatant l'observation d'une femme de 47 ans, ayant présenté un cancer du sein à la suite de 79 mgr. de folliculine, « considèrent comme parfaitement possible et même probable » que le progynon soit la cause du cancer.

D'autres, par contre, ont pu donner jusqu'à 53.400.000 U. I. à une même femme sans rien observer d'anormal (Geist et Salmon, 495). Novak qui, primitivement, ne croyait pas aux rapports de l'hyperplasie et du cancer, y croît de plus en plus. Son opinion est basée sur le fait que :

- 1° les cas limites sont fréquents ;
- 2° souvent il y a coexistence de cancer et d'hyperplasie ;
- 3° parfois on constate le développement ultérieur d'un cancer chez une malade présentant primitivement une hyperplasie (899).

Citons enfin cette belle observation de Novak (895) qui montre les

rapports étroits existant parfois entre l'aspect cancéreux et l'aspect bénin. Il s'agit d'une femme de 49 ans castrée par radiothérapie.

Pour pallier à des troubles fonctionnels de castration, on institue un traitement de diéthylstilbestrol à la dose de 1 mgr. par jour pendant 11 mois.

À la fin du traitement apparaît une hémorragie de privation hormonale. Un curetage biopsique est pratiqué. L'anatomo-pathologiste porte le diagnostic d'adéno-carcinome. En fait il ne s'agissait que d'une hyperplasie banale d'après Novak.

Mécanisme de la cancérisation.

On est évidemment réduit à des hypothèses.

La folliculine, comme tendraient à le prouver certaines expérimentations, est-elle cancérigène par elle-même ? C'est-à-dire possède-t-elle le pouvoir, dans certaines conditions (augmentation quantitative notamment), de déclencher à elle seule le processus cancérigène ? Certainement pas, car d'une part, l'hyperfolliculinie expérimentale ne provoque pas à tout coup l'apparition de cancer chez des souris de lignées sensibles, et d'autre part cette apparition n'est que rare sur des lignées réfractaires. Il intervient donc au minimum une question de réceptivité de l'animal à la folliculine.

Aussi, même si l'on veut bien reconnaître un rôle cancérigène encore mystérieux à la folliculine, doit-on admettre que cette hormone n'est pas la seule en cause dans le processus néoplasique, et que d'autres facteurs interviennent.

Un de ces facteurs, au moins, est vraisemblablement un facteur héréditaire, ou si l'on veut, une sensibilité particulière des tissus à une évolution néoplasique ; comme s'il se produisait une sorte de rupture d'équilibre entre les facteurs déterminants d'une multiplication normale et typique des éléments tissulaires, et les facteurs déterminants d'une multiplication anormale et atypique de ces mêmes éléments. Et la folliculine, de même que tous les agents cancérigènes en général, agiraient de la même façon : en transformant l'équilibre cellulaire normal en un équilibre cancérigène, ce dernier étant à la base de la production de substance de croissance agissant par une sorte de processus auto-catalytique (Loeb, 745). Cette hypothèse cadre avec le fait observé par Cori (249), à savoir que le pourcentage de cancer est inversement proportionnel à la précocité de la castration chez la souris, et que plus l'ovariectomie est précoce plus l'apparition du cancer est tardive.

C'est ainsi que l'hérédité jouerait le rôle d'un catalyseur qui rendrait simplement les tissus plus réceptifs. Mais dans ce cas, pourquoi les substances oestrogènes provoqueraient-elles électivement des cancers de la glande mammaire ?

Dès 1924, Loeb (749) avait mis en équation ces rapports entre cancer et hérédité, H représentant le facteur héréditaire, S le facteur de stimulation cancéreuse, et C le facteur de production du cancer, on aboutissait à la formule suivante : $H + S = C$.

Nous ne citons cette formule que pour mémoire puisqu'il est prouvé maintenant qu'on peut obtenir du cancer expérimentalement en dehors de tout facteur d'hérédité (*).

La folliculine, en tout cas, n'aurait qu'un rôle déclancheur, c'est-à-dire qu'une fois le processus néoplasique commencé, celui-ci évoluerait, qu'on continue ou non l'apport de substance œstrogène.

C'est ce que Bang, dès 1922 (55) exprimait en disant que la transformation cancéreuse, obtenue par les goudrons ou les substances œstrogènes était précédée par une période préparatoire et que cette période atteinte, on pouvait supprimer l'agent génétique. Le phénomène cancérigène continuait son évolution pour apparaître à un certain moment. Cet auteur constatait même un rapport entre la durée d'action du stimulus, la fréquence et la précocité d'apparition.

Ces faits ont été confirmés récemment par Allen en 1940 (18), qui a pu montrer que par transplantation de cancer cervical de souris à d'autres souris mâles et femelles, et sans continuer la stimulation œstrogène, la croissance du cancer continuait. Cela implique donc que l'apport d'œstrogènes déclenche un processus X, celui-ci constituant le processus cancérigène lui-même, et qu'une fois ce processus déclenché, les substances œstrogènes ne sont plus d'aucune utilité.

Mais en quoi consiste ce mystérieux mécanisme ? S'agit-il d'un mécanisme chimique, tissulaire, microbien ?

Certains ont pensé que c'était l'hormone elle-même qui, retenue dans la glande, était transformée en corps cancéreux (Loeb, 745 ; Oberling et Sannié, 904). Dans ce cas, on devrait pouvoir mettre en évidence de tels corps dans les glandes mammaires de souris traitées pendant longtemps par de la folliculine. Les récentes expériences d'Allen sur la transplantation de cancer cervical de souris semblent en faveur de cette hypothèse.

Dans un article récent, Roussy et Guérin (1003) ne sont pas hostiles à cette conception.

D'autres pensent qu'il s'agit d'un phénomène purement tissulaire. La croissance cancéreuse serait le résultat tardif d'une modification tissulaire antérieure. Tantôt cette modification aboutirait à un aspect purement hyperplasique, tantôt à la création d'un nouveau type de cellules d'un caractère atypique. Et le problème du cancer serait purement un problème de croissance (Obertel) et ce serait en perturbant la croissance que la folliculine serait cancérigène.

(*) Signalons à propos de cette notion d'hérédité la rareté des néoplasmes chez les nègres d'Afrique centrale, faisant penser qu'ils présentent une immunité particulière à cette affection (Mouchet et Gérard, 848).

Pour d'autres enfin, c'est un virus qui, soit seul, soit en se combinant avec certaines substances cellulaires, serait responsable de la transformation cancéreuse (Gye et Purdy, 538).

On s'est demandé aussi si l'apparition du cancer n'était pas liée à une déviation du métabolisme du cholestérol et des hormones génitales, c'est-à-dire des substances aromatiques à carbone condensé ; en effet, une simple hydrogénation de la cholestérine, accompagnée de cyclisation est capable de déterminer la formation de substances cancérogènes, réactions que l'organisme est parfaitement capable de réaliser (Rivoire, 990).

L'ovaire et la folliculine ne semblent pas être toujours seules en cause dans la genèse des cancers du tractus génital.

L'hypophyse notamment semble avoir un rôle, tout au moins par l'intermédiaire de ses substances gonadotropes, stimulatrices de l'ovaire. Nous avons vu que si l'hyperfolliculinie expérimentale provoquait des lésions hypophysaires, l'hypophyse elle-même était capable de déclencher une hypoovarie et secondairement une hyperproduction de substance œstrogène (Exp. de Pfeiffer notamment).

Lacassagne (680) a pu montrer le rôle direct de l'hypophyse dans l'apparition du cancer. Cet auteur avait été frappé par le fait que les ovaires des souris de lignée cancérogène montraient la présence d'un corps jaune contrairement aux ovaires des lignées indemnes qui n'en présentaient pas et il eut l'idée d'associer aux injections de folliculine des injections de lobe antérieur d'hypophyse à des souris de lignées réfractaires, pensent favoriser ainsi l'apparition de corps jaune. Il constata que sous cette double action, l'apparition de cancer était beaucoup plus fréquente.

Est-ce à dire que le mécanisme invoqué avait joué ? Et quels rapports y a-t-il entre la présence d'un corps jaune et l'apparition du cancer ? Autant de questions à résoudre.

Les expériences de Lacassagne dont nous venons de parler semblent faire jouer un rôle à l'hypophyse. Rappelons à ce sujet le rôle que certains auteurs (Hofbauer, 585 ; Lipschütz, 734 ; Chilese, 211), font jouer à cette même glande dans la genèse de l'hyperplasie endométriale. De même Druckrey (382) a constaté que l'hormone de croissance active le cancer ; alors que pour ce même auteur l'hormone épiphysaire inhiberait la croissance tumorale.

On a observé de même des modifications de la surrénale dans le cancer du sein expérimental.

C'est ainsi que dans les lignes non sujettes au cancer du sein, on a constaté sur 52 souris, 34 surrénales normales et 18 (toutes des souris femelles) avec une faible dégénérescence cirreuse, ou une pigmentation, alors que dans des lignées sensibles on constatait dans tous les cas une dégénérescence avec des cellules et des blocs lipodiques (Dobrovolskaïa-Zavadskaïa et Zéphiroff, 353). D'après ces auteurs

il ne s'agissait pas d'un phénomène secondaire au cancer. Quel est alors le rôle de cette dégénérescence de la cortico-surrénale dans l'apparition du cancer ? En a-t-elle seulement un ? Il faudrait d'abord éclaircir les rapports ovariens-surrénaux. Ces deux glandes ont-elles une action synergique, antagoniste complètement distinctes ? D'après Cramer et Horning (300), elles auraient une action synergique.

Ces auteurs ont constaté que l'injection de substance œstrogène permet aux souris surrénalectomisées, de survivre, les rendant au moins plus résistantes ; et que, d'autre part, la sensibilité au cancer mammaire est diminuée par l'absence de surrénale ; cette dernière jouerait donc un rôle dans l'étiologie du cancer mammaire.

De ces faits, ces auteurs tirent les conclusions suivantes : L'hormone œstrogène ovarienne agit comme agent cancérigène et l'hormone synergique cortico-surrénalienne favorise l'action des substances œstrogènes, mais sans substances œstrogènes elle n'a pas d'activité complète. De fait, s'il y a production de substances œstrogènes en excès, l'organisme réagit en favorisant les hormones antagonistes, et en luttant contre les agents synergiques des substances œstrogènes (dégénérescence de la cortico-surrénale). Aussi « la conception d'une dysharmonie endocrinienne (*endocrin unbalance*) comme facteur étiologique du cancer du sein et probablement de l'utérus, doit être féconde pour les investigations cliniques ultérieures » (Cramer, 296) ; remarque singulièrement voisine des idées de Chiray dont nous avons parlé si souvent.

Dans un article plus récent (1942), Cramer (297) envisage quatre facteurs intervenant dans la genèse du cancer :

- 1° les agents cancérigènes (goudrons et œstrogènes) ;
- 2° un état préexistant, nécessaire à l'évolution cancéreuse sous l'influence d'agents cancérigènes ;
- 3° une susceptibilité particulière liée à l'hérédité ;
- 4° enfin un facteur temps.

En résumé, que conclure de toutes ces données assez confuses et encore mal reliées entre elles ?

D'un point de vue expérimental, il est certain que la surcharge en substances œstrogènes est cancérigène. Mais il est non moins certain que ce facteur n'est pas seul en cause. De nombreux autres facteurs sont susceptibles d'intervenir et notamment le facteur hérédité. Ce dernier facteur, toutefois, a perdu de sa valeur depuis qu'on a pu cancériser, bien qu'en proportion moindre, des souris de lignées non sensibles au cancer.

D'autre part, le cancer expérimental reste un cancer électif, au tractus génital, et surtout à la glande mammaire. Or d'un point de vue nosographique le cancer apparaît comme une manifestation générale à tous les tissus et non élective. Des facteurs inconnus nous échappent donc complètement.

N'est-il pas curieux de constater que la folliculine, qui s'avère

incapable de provoquer un cancer de l'estomac ou un cancer du rein, ne soit précisément capable de le faire que sur des glandes dont physiologiquement elle régit le fonctionnement et la croissance ? En somme les substances œstrogènes président, au moins partiellement, au développement, donc à la multiplication cellulaire des glandes du tractus génital femelle et lorsque ces substances « génésiques » sont en surabondance, elles déclenchent des processus néoplasiques ou pré-néoplasiques des dites glandes, mais restent sans effet sur les glandes ou les tissus qu'elles ne commandent pas directement.

Cela nous amène à poser une autre question, qui sort un peu du cadre de notre sujet :

N'y a-t-il pas dans l'organisme un certain nombre d'hormones connues ou inconnues, tenant sous leur tutelle le développement d'un certain nombre de tissus et d'organes et qui par leur surproduction seraient capables de déclancher une néoplasie de ces tissus et organes ?

Mais les données que nous possédons nous interdisant d'envisager un facteur déclanchant omnivalent, nous nous demandons si, suivant les cas, il n'y a pas un certain nombre de corps chimiques comme la folliculine capables de déclancher le processus pour des tissus et des organes précis.

Cette hypothèse, toute gratuite, expliquerait pourtant les résultats surprenants et apparemment paradoxaux qu'obtinrent tout récemment les Américains dans le cancer de la prostate avec des doses énormes de di-éthylstilbœstrol (Keyser, 645 ; Heckel et Kretschmer, 556 ; Dean, Woodard et Twombly, 328 ; Kahle, Schenken et Burns, 623). Voilà en effet un corps chimique capable à la fois de provoquer un cancer mammaire chez la souris, et de freiner, pour le moins, une évolution cancéreuse de la prostate. Or le phénomène s'explique si l'on envisage cet œstrogène de synthèse comme antagoniste de l'hormone mâle.

De même qu'expérimentalement la progestérone empêche l'action cancérigène de la folliculine, dans le cas présent le stilbœstrol inhiberait l'action de l'hormone mâle qui serait cancérigène pour la prostate.

Quoi qu'il en soit, en ce qui concerne l'hyperfolliculine expérimentale, la folliculine s'avère cancérigène dans certaines conditions et électivement. Ceci chez la souris. Mais il y a loin du cancer de la souris au cancer de la femme.

En clinique humaine, en effet, rien n'est moins prouvé que le rôle cancérigène de la folliculine.

Toutefois la coexistence d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'utérus, l'existence de cas limites (*borderline lesions*) entre hyperplasie et cancer, permet de se demander (certains l'affirment) si l'hyperplasie de la muqueuse utérine ne doit pas être considérée comme une lésion précancéreuse.

TRAITEMENT

Quoique les traitements proposés dans l'hyperfolliculinie soient assez nombreux, on peut dire que depuis l'introduction en thérapeutique des hormones sexuelles, en dehors des indications chirurgicales que peuvent poser les hémorragies, l'hormone mâle et la progestérone constituent les deux seules armes vraiment efficaces dans le traitement de ce trouble hormonal. Une réserve toutefois doit être faite pour l'opothérapie mammaire.

Les traitements très divers qui ont été proposés le furent souvent à une période antérieure à l'ère hormonale actuelle.

Nous les passerons presque tous sous silence, leur intérêt étant devenu désuet depuis qu'on dispose de ces armes redoutables que sont les hormones sexuelles.

Traitement médical.

1^o Hormone mâle. — On connaît les fameux essais que Brown-Sequard (143), en 1889, fit sur lui-même avec des injections d'extraits de testicules frais de cobaye et de chien. On sait aujourd'hui que les résultats obtenus, qu'ils fussent purement psychothérapiques ou dus à un mécanisme encore inconnu, ne correspondaient en tout cas certainement pas à une action directe de l'hormone mâle. En effet, il faudrait pour obtenir l'équivalent de quelques milligrammes de testostérone un broyat de quelques centaines de kilogrammes de testicules !

Comme quoi avec un point de départ faux on peut arriver à des conclusions exactes !

Depuis sa découverte, l'hormone mâle est certainement un des modes d'hormonothérapie les plus employés.

Elle se révèle comme un des plus puissants antagonistes de la folliculine et peut en être considérée comme la médication de choix (Albeaux-Fernet, 9).

Il est toutefois curieux de constater que si la testostérone agit indiscutablement comme antagoniste de la folliculine, elle est capable d'agir, d'autre part, comme inhibiteur hypophysaire, donc dans le même sens que la folliculine en excès.

On peut donc se demander pourquoi chez la femme castrée, par exemple, la testostérone supprime, comme l'œstradiol, les troubles de castration en bloquant l'hypophyse, et pourquoi, dans l'hyperfol-

liculinie, elle agit par un mécanisme différent en luttant contre le surplus de folliculine. Cela reste pour nous assez mystérieux.

Varangot (1149), dans une étude très détaillée sur l'hormone mâle, dénie à la testostérone tout pouvoir antagoniste. Pour cet auteur, si la testostérone neutralise les effets de la folliculine, c'est en bloquant l'hypophyse et en diminuant par conséquent la sécrétion de corps oestrogènes par l'ovaire.

Soit ; mais la surcharge folliculinique inhibe elle-même la fonction hypophysaire. Dans l'hyperfolliculinie organique, par exemple, l'ovaire sécrète trop de folliculine malgré une inhibition hypophysaire certaine. En quoi, dans ces conditions, une inhibition supplémentaire peut-elle agir ? N'est-il pas plus vraisemblable d'envisager un antagonisme direct, malgré les obscurités qui planent sur cette action ?

Faut-il employer tel sel plutôt que tel autre ? Acétate ou propionate ? Il ne semble pas qu'il y ait une grande différence d'action entre eux. Nous avons, personnellement, presque toujours employé l'acétate de testostérone.

Mocquot et Moricard (821) ont été les premiers en 1936 à préconiser l'emploi de la testostérone dans la thérapeutique des troubles fonctionnels gynécologiques.

a) *DANS LES HÉMORRAGIES*, la testostérone agit d'une façon remarquable. L'unanimité est absolue à ce sujet (Béclère, 78 ; Bompard, 105 ; Desmarest, 344 ; Desmarest et Capitan, 345, 346 ; Douay, 370 ; Foss, 456, 457, 458 ; Geist, Salmon et Gaines, 497 ; Loeser, 758 ; Ch. et M. Mazer, 796 ; Turpault, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138 ; Vignes, 1157).

Certains sont partisans des grosses doses : 300 à 800 mgr. par mois (Foss, 456) ; 300 à 1.000 mgr. par mois pour Geist, Salmon et Gaines (497) qui arrêtent ainsi 20 hémorragies sur 25. Turpault, par contre, pense que 20 à 30 mgr. donnés avant l'apparition de l'hémorragie seront souvent suffisants. D'un point de vue curatif il préconise 30 mgr. le premier jour, qu'on continuera tous les deux jours, si cela est nécessaire, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie (1134).

Mais quelles que soient les doses qui ne sont pas encore parfaitement fixées, le fait important c'est que dans la majorité des cas, la testostérone arrête remarquablement les hémorragies hyperfolliculiniques.

b) *DANS LA SYMPTOMATOLOGIE PRÉ-MENSTRUELLE* de même que dans le syndrome intermenstruel, la testostérone donne d'excellents résultats. Récemment Mavromati (794), se basant sur une centaine de cas d'hyperfolliculinie, rapporte les résultats très satisfaisants qu'il a obtenus avec l'hormone mâle.

La posologie est très variable. Avec quatre injections de 5 mgr.,

Bravarski (127) note une sédation remarquable des signes neurotoniques. De même Turpault (1134) avec 5 mgr. tous les huit jours. Ce dernier auteur, avec 10 mgr. vers le dixième jour du cycle, constate la disparition fréquente du syndrome intermenstruel. On obtient de même une disparition ou tout au moins une atténuation de la poussée mammaire (Desmarest et Capitan, 345, 346 ; Firych, 443 ; Foss, 458 ; Turpault, 1135 ; Van Cauvenberghe, 197).

Par contre, dans les lésions mammaires non hyperfolliculiniques, les résultats obtenus avec l'hormone mâle sont médiocres, voire nuls (Moulonguet, 850).

Dans un cas dont nous relatons l'observation, nous avons observé un phénomène curieux, à savoir une action remarquable de l'hormone mâle sur une mastite hyperfolliculinique avec des résultats nuls sur le reste de la symptomatologie pré-menstruelle.

Obs. XI. — M^{me} B..., 35 ans, vient consulter en janvier 1944, pour mammité localisée à gauche d'abord, aux deux seins ensuite et pour troubles fonctionnels pré-menstruels.

On relève dans les antécédents une appendicectomie et un curetage pour fausse couche non provoquée.

Premières règles à 14 ans. 6/28. La croissance continue.

Signes fonctionnels pré-menstruels apparaissant 8-10 jours avant les règles. Gonflement abdominal. Poussée mammaire douloureuse. Instabilité du caractère. Syndrome du 14^e jour : signes fonctionnels et quelquefois hémorragies.

Les règles sont régulières, d'abondance normale 6/28. Pas de dysménorrhée. Pas de pollakiurie.

Obstétrique. — Pas de grossesse. Pas de mesures prophylactiques. Une fausse couche spontanée.

Endocrinologie. — Pas de constipation. Frilosité. Ni asthénie ni troubles des phanères. Tempérament actif.

Pas de laxité ligamentaire, pas de troubles digestifs de ptose.

Examen. — Petites lèvres de taille normale mais très pigmentées. Col gros, béant, pH : 4,8. Utérus normal. A₃P₃G₃, pilosité anale et légère pilosité mammaire. Seins de volume normal. Petits noyaux de mammité des deux côtés.

Biopsie cyto-hormonale. Aspect folliculino-lutéinique. — Glycogène +.

Traitement. — 5 × 25 mgr. d'hormone mâle à partir du 8^e jour du cycle. Une piqûre tous les 3 jours, pendant 2 mois.

Au bout de 2 mois, la mammité a considérablement diminué. Pas d'action sur les signes fonctionnels pré-menstruels.

On continue le traitement aux mêmes doses pendant 4 mois. La mammité a disparu. Mais les signes fonctionnels n'ont pratiquement pas été modifiés.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec mammité. Aspect folliculino-lutéinique de la muqueuse. Le traitement par l'hormone mâle fait disparaître la mammité mais n'agit pas sur les troubles fonctionnels.

Cet échec doit-il être attribué aux trop grosses doses d'hormone mâle. On sait, en effet, que la testostérone favorise la rétention aqueuse au même titre que la folliculine, mais qu'il faut proportionnellement beaucoup plus de testostérone que de folliculine pour obtenir une rétention identique (Laroche et Trémolières, 700 ; Thorn, Nelson et Thorn, 1123).

Nous n'avons malheureusement pas pu suivre cette malade pour vérifier cette hypothèse.

Mais ce cas reste une exception en ce qui concerne l'action pratiquement nulle de l'hormone sur les signes fonctionnels, car nous avons au contraire constaté une action remarquable de cette hormone sur la symptomatologie pré-menstruelle, et ceci pour des signes souvent très disparates.

Quant aux doses à employer, elles nous ont parues assez variables suivant les cas, et il nous semble difficile de donner des chiffres très précis.

Personnellement nous avons obtenu d'excellents résultats avec des doses variant de 20 à 100 mgr. donnés sous forme de 4 à 6 piqûres de 5, 10 ou 25 mgr., pendant la deuxième moitié du cycle, plus rarement à cheval sur la première et la deuxième moitié.

c) *INCONVÉNIENTS.* — Les injections de fortes doses de testostérone présentent des inconvénients chez la femme. Elles pourront notamment faire apparaître des signes de masculinisation. Avec 400 à 500 mgr. de testostérone par mois, Greenhill et Freed (527) signalent l'apparition de moustaches, une hypertrichose générale, la masculinisation de la voix et une hypertrophie du clitoris.

Ces troubles toutefois, ajoutent ces auteurs, disparaissent trois mois après la cessation du traitement.

De même Foss (456), après l'emploi de 2 gr. de testostérone, note un abaissement transitoire du timbre de la voix.

Dans un cas de fibrome hémorragique la greffe de 200 mgr. de testostérone a entraîné, avec la disparition des hémorragies, l'apparition d'une pilosité du type masculin qui a persisté (de Gennes).

Mais ces deux inconvénients qui, en vérité, sont fort rares, et qui ne surviennent en tout cas, qu'avec des doses assez considérables, ne doivent pas contre-indiquer une hormonothérapie qui, par ailleurs, se révèle si efficace.

2° *La progestérone.* — L'opothérapie par le corps jaune n'est pas de date récente. Nous avons vu que dès 1918, Hirst (573) employait avec succès l'extrait de corps jaune dans la maladie des avortements.

Le corps jaune peut se donner sous plusieurs formes : par voie parentérale, à doses faibles, 1/6 à 1/10 d'U. I. (type hormoflavéine Byla) ou à doses plus fortes par ampoules de 5 ou 10 mgr. (Lutogyl Roussel, Lutocycline Ciba, Proluton Cruet). *Per os*, sous forme de prégnéninolone (Lugotyl Roussel) mais à doses environ cinq fois plus fortes.

Dans l'hyperfolliculinie fonctionnelle on utilise en général des doses variant de 5 à 50 mgr. faites en une à dix injections (Béclère, 77 ; Béclère et Simonnet, 82 ; Dreyfus, 377 ; Barré, 59 ; Thiol-

lier, 1119) ou des doses faibles de 1/6 à 1/10 d'U. I. (Albeaux-Fernet, 9 ; Ferrier, 434).

On emploie aussi avec succès le corps jaune dans les hémorragies de l'hyperplasie endométriale (Wilson et Elden, 1179 ; Wechsler, 1163).

Il semble enfin que la prégnéninolone agisse de la même façon étant donné son action sur la muqueuse utérine (Salmon, Walter et Geist, 1014 ; Schockaert et Ferin, 1024).

Personnellement nous avons employé des doses extrêmement variables. Il y a quelques années nous utilisions des doses assez importantes : de 40 à 100 mgr de progestérone dans le cycle. Par la suite, nous nous sommes aperçus qu'on obtenait souvent des résultats analogues avec des doses moindres. En moyenne 10 à 40 mgr. par cycle donnés par fraction de 5 ou 10 mgr. en 4 à 6 injections paraissent des doses très suffisamment efficaces.

Il y a pourtant des cas où de faibles doses ne donnent pas ou peu de résultats et où ceux-ci deviennent excellents si l'on augmente les doses, comme on peut s'en rendre compte dans l'observation suivante :

OBS. XVII. — M^{me} J..., 35 ans, vient consulter en mai 1944, pour stérilité et troubles fonctionnels pré-menstruels.

Antécédents. — Parents bien portants, 9 frères et sœurs bien portants avec enfants. En 1937, gros choc nerveux (accident d'auto). Mauvais état général depuis. Appendicectomie en 1943.

Premières règles à 14 ans 1/2. 3/28, la croissance continue. Caractères sexuels secondaires antérieurs. Au début de 1944, petit polype intra-utérin accouché par le col, précédé par des ménorragies durant 15 jours.

Troubles fonctionnels pré-menstruels. — Gonflement abdominal, poussée mammaire, signes neurotoniques. Migraines. Syndrome du 14^e jour qui ne se traduit que par une glaire cervicale abondante.

Règles 3/28 peu abondantes. Caillots.

Obstétrique. — Mariée depuis 16 ans. Ni grossesses, ni fausse couche. Jamais de mesures prophylactiques.

Endocrinologie. — Très active, très matinale. Diarrhée pré-menstruelle. Pas de laxité ligamentaire.

Examen. — Petites lèvres, col, utérus normaux.

A₃P₃G₅. Quelques poils remontent le long de la ligne blanche. Quelques poils sur les seins. Membres inférieurs très poilus.

Au niveau du sein droit : petit noyau de mammite qui grossit et qui fait mal dans la période pré-menstruelle.

Biopsie cyto-hormonale. — 23 j./28. *Stade folliculino-lutéinique typique* Glycogène : +.

Traitement. — Deux piqûres de progestérone à 5 mgr. pendant 2 mois. Légère diminution des signes fonctionnels pré-menstruels mais, dans l'ensemble, l'amélioration est peu sensible. On augmente les doses et l'on ordonne 5 piqûres de 10 mgr. entre le 15^e et le 28^e jour du cycle, pendant deux mois. Dès le premier mois, la malade constate une disparition totale de tous les troubles.

Aucun autre traitement n'a été fait par la suite et, en octobre 1945, ils n'ont toujours pas réapparu. Par contre, la stérilité persiste.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique et stérilité. Amélioration légère des troubles avec 10 mgr. de progestérone par cycle. Disparition de tous les troubles avec 50 mgr. Pas d'action sur la stérilité.

Parfois c'est l'inverse qui se produira, c'est-à-dire qu'après avoir subi un échec avec de fortes doses de progestérone, on obtiendra d'excellents résultats avec de faibles doses. Et même quelquefois la progestérone donnée à la dose de quelques milligrammes seulement sera inefficace, alors qu'elle s'avèrera efficace à des doses de l'ordre de la fraction de milligramme (hormoflavéine, par ex.). De tels faits ne s'expliquent pas toujours mais sont pourtant réels.

3° Extrait mammaire. — En se basant sur le fait que la glande mammaire semble avoir un effet antagoniste sur le fonctionnement ovarien, certains auteurs ont préconisé l'emploi de l'extrait mammaire dans l'hyperfolliculinie. C'est ainsi que Stévenin, Perrault, dans leurs services hospitaliers, l'utilisent à la dose de 0,50 à 1 gr. *per os*, tous les jours pendant toute la durée du cycle.

De même, Dreyfus et Rymer (380) signalent l'action freinatrice de l'extrait mammaire sur les hémorragies utérines et les manifestations génitales et extra-génitales de l'hyperfolliculinie.

Dans tous les cas où l'on désire une ischémie de la région tubo-ovarienne (ménorragies, fibromes utérins par exemple), Faha (416) obtient de bons résultats avec cette médication.

Personnellement nous avons souvent obtenu des résultats intéressants, comme on peut s'en rendre compte dans les deux observations suivantes.

Obs. XIII. — M^{me} C..., 29 ans, vient consulter en décembre 1943 pour troubles fonctionnels pré-menstruels considérables.

Premières règles à 15 ans. Croissance non modifiée. 1-2/30 pendant 2 mois puis s'arrêtent pendant 2 ans. Elles reprennent alors et durent 15 jours tous les 30 jours, très abondantes jusqu'en 1940. A cette époque se produit une fausse couche. Les règles durent alors 1-2/30. Aménorrhée de 2 mois quand la malade vient consulter. En 1943, à l'occasion d'un lipiodol intra-utérin, poussée fébrile qui ne cède pas (vraisemblablement transformation d'un hydrosalpinx en pyosalpinx). On intervient : ovariectomie gauche. Nous n'avons pas pu avoir de renseignements sur l'état anatomique de l'ovaire.

Signes fonctionnels pré-menstruels apparaissant 8 jours avant les règles. Gonflement abdominal; poussée mammaire douloureuse; signes neurotoniques très accusés. Céphalées et vomissements extrêmement fréquents. Syndrome du 14^e jour. De 1940 à 1943 : hémorragies survenant tous les deux-trois cycles. Disparaissent à la suite de l'ovariectomie. Les signes fonctionnels surviennent à tous les cycles pendant un jour ou deux.

Obstétrique. — Pas de grossesse. Pas de mesures prophylactiques. Une fausse couche spontanée.

Endocrinologie. Thyroïde. — Engraissement de 15 kg. depuis 1940. Asthénie matinale. Frilosité. Ongles cassants.

Examen. — Petites lèvres charnues et pigmentées. Col normal. Toucher vaginal normal. pH : 4,4. Seins de volume normal, non tendus; pas de tubercules de Montgomery.

Biopsie cyto-hormonale. — 23 j./30. Prélèvement facile ramenant un volumineux fragment.

Aspect folliculinique intermédiaire. — Pas de glycogène.

Traitement. — Extrait mammaire : 1 gr. par jour tous les jours, sauf pendant les règles de décembre 1943 à juin 1944. Les règles sont normales. Tous les troubles ont cessé. La malade va parfaitement bien. Après cessation du traitement en juin 1944, l'amélioration persiste en décembre 1944.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique marqué avec état folliculinique intermédiaire de l'endomètre en période pré-menstruelle. Guérison avec de l'extrait mammaire.

OBS. XIV. — M^{me} L..., 38 ans, vient consulter en juin 1944 pour périodes d'aménorrhée durant 2-3 mois, depuis 2 ans environ.

Père bien portant, mère décédée « d'un kyste au sein »; trois frères et sœurs bien portants.

Premières règles : 16 ans 1/2. Caractères sexuels postérieurs (6 mois après). Croissance continue.

Règles 4/21 jusqu'à il y a 2 ans. Parfois tous les 28 jours. Abondantes, sans caillots. C'est aussi depuis 2 ans qu'ont débuté les :

Signes fonctionnels pré-menstruels dans les 8 jours qui précèdent. Gonflement abdominal important. Pas de poussée mammaire. Nervosité accrue. Eczématides sur le visage, qui disparaissent avec les règles. Fièvre allant jusqu'à 38°5 (malgré une biopsie qui ne montre pas de transformation lutéinique). Angines cataméniales très fréquentes. Syndrome du 14^e jour uniquement marqué par une glaire cervicale importante.

Pas de dysménorrhée. Pollakiurie nocturne (une fois).

Obstétrique. — Quatre grossesses particulièrement euphoriques. « Je ne me portais bien que pendant mes grossesses », dit la malade. Pas de fausse couche. Pas de mesures prophylactiques.

Endocrinologie. — Constipation; frilosité; pous, 64; asthénie matinale; passive d'une façon générale. Cheveux secs et qui tombent. Ongles cassants. M. B. : — 15 o/o.

Laxité ligamentaire marquée. Troubles digestifs de ptose.

Examen. — Petites lèvres très développées. Gros col entr'ouvert avec exo et endo-cervicite entraînant une leucorrhée abondante (une électro-coagulation fait disparaître les pertes). On constate encore une claire cervicale au 22^e jour du cycle. pH : 6. Utérus rétro-versé. A₂P₂G₂. Glandes mammaires très petites. Pas de tubercules de Montgomery. Poids : 63 kg. Taille : 1,68 m.

Biopsie cyto-hormonale. — 23^e j./26.

Aspect folliculinique persistant. — Pas de glycogène.

Traitement. — Extrait mammaire 0,50 et extrait thyroïdien 0,40 par jour pendant un mois. Les règles reviennent après le premier mois de traitement (4/30). Les signes fonctionnels pré-menstruels disparaissent, y compris les eczématides et la fièvre pré-menstruelle. Maigrité de 4 kg. Les signes d'insuffisance thyroïdienne sont peu modifiés. La laxité ligamentaire et les troubles digestifs de ptose ont disparu. On arrête le traitement. En octobre 1944 (4 mois

après) de nouveau : aménorrhée, mais monosymptomatique, c'est-à-dire sans troubles. On reprend le traitement. Les règles reviennent.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique avec troubles digestifs. Muqueuse utérine en état folliculinique persistant en période pré-menstruelle. Amélioration par l'extrait mammaire.

L'extrait mammaire se présente donc comme un moyen thérapeutique efficace et pratique qu'il convient de retenir.

4^e Mode d'introduction des hormones. — Nous avons vu que dans l'ensemble la voie d'introduction de choix est la *voie parentérale*. La voie d'absorption *linguale* est en effet infiniment moins efficace ; dans le rapport de 1 à 20 pour la testostérone (Foss, 458), dans le rapport de 1 à 5 pour la progestérone (Albeaux-Fernet, 9), de même que pour la foliculine (Fischer, 444).

Il semble pourtant qu'actuellement, en ce qui concerne l'hormone mâle, on obtienne par cette voie une efficacité beaucoup plus grande. C'est ainsi que dernièrement Férin (425), en étudiant la *voie per-linguale*, a montré que la méthyltestostérone était environ deux fois moins active que la testostérone par voie parentérale dans la dysménorrhée, les ménorragies et la poussée mammaire pré-menstruelle. Pour l'extrait thyroïdien et l'extrait mammaire c'est la voie orale qui constitue la voie de choix.

En friction sur la peau, l'efficacité du propionate de testostérone ou de la testostérone est fonction du véhicule utilisé : en solution huileuse elle est deux à trois fois moindre. En solution alcoolique ou en onguent, six fois moindre qu'en injection (Foss, 457, Abarbanel, 1).

Enfin il y a un mode d'introduction hormonale qui semble particulièrement actif et qui s'emploie de plus en plus. *C'est l'inclusion sous-cutanée d'hormones.*

INCLUSIONS HORMONALES. — Depuis que Deanesley et Parkes (329) en 1938 eurent les premiers l'idée d'inclure des hormones sexuelles sous la peau, de nombreux auteurs eurent l'idée d'essayer cette méthode en thérapeutique.

Cette méthode a vu ses indications se multiplier. Chaque fois, en somme, qu'une hormone est nécessaire pendant une durée prolongée il y a intérêt, plutôt que de faire des injections répétées de cette hormone, à en inclure sous la peau une certaine quantité, quantité qui, par un curieux effet de finalité, est absorbé petit à petit par l'organisme au prorata de ses besoins.

Seules les inclusions de testostérone ou de progestérone semblent indiquées dans l'hyperfolliculinie.

Elles ont été peu pratiquées jusqu'ici.

TESTOSTÉRONE. — Turpault (1138) signale des résultats intéressants dans l'hyperfolliculinie. I. Bernard (95) dans deux cas d'hémorragies fonctionnelles.

Ces inclusions de testostérone présentent toutefois des ennuis chez la femme. C'est ainsi que dans un cas de fibromes utérins notre maître le D^r de Gennes signale après inclusion de 200 mgr. l'apparition d'une pilosité à type masculin.

PROGESTÉRONNE. — Quant à la progestérone, à part les cas signalés dans les menaces d'avortement, nous n'avons pas trouvé qu'elle eût été déjà employée dans l'hyperfolliculinie, sous forme d'inclusion.

Nous avons pu suivre de près une malade à laquelle nous avons fait une inclusion de 100 mgr. de progestérone avec d'excellents résultats.

En voici l'observation, par ailleurs fort intéressante.

Obs. IX. — M^{lle} L..., 25 ans, vient consulter en juillet 1943 pour aménorrhée; légère augmentation de poids et hypertrichose.

Premières règles : 12 ans. Stoppent la croissance. Règles 8/60, tous les 2 mois seulement jusqu'à l'âge de 15 ans, très abondantes, puis tous les 26 jours ensuite. Pas de troubles à cette époque.

A l'âge de 15 ans, en 1933, à la suite d'une grosse fatigue : aménorrhée de 3 mois qui cède au gynoestryl. Jusqu'à l'époque actuelle, les règles ne viendront que tous les 3-4 mois, sous l'action de thérapeutiques extrêmement diverses ou malgré elles. Mais que la malade ait ses règles ou pas, il se produit tous les mois des troubles fonctionnels sur lesquels nous insisterons.

En même temps que cette aménorrhée apparaît en juillet 1933 également, un engraissement de 10 kg. en quelques mois; fait curieux, la malade, pendant 10 ans, va régulièrement prendre 10 kg. vers le mois de juillet et les reperdre à partir de janvier. Le seul rapprochement que l'on puisse faire, relativement à ces variations estivales et hivernales est que les parents de cette jeune fille sont hôteliers au Pyla-sur-Mer et que la période d'été correspond à une grosse activité et à une fatigue souvent importante, alors que la période d'hiver correspond à une période de calme relatif.

En 1937, coïncidant avec une appendicectomie, débute une hypertrichose dont nous reparlerons à l'examen. Un traitement à l'extrait hypophysaire a coïncidé avec une aggravation de l'hypertrichose.

Antécédents. — Rien à signaler à part une appendicectomie en 1937. Père et mère bien portants. Une sœur présente quelques troubles des règles du même ordre et une obésité légère à topographie tronculaire.

Signes fonctionnels pré-menstruels. — Apparaissent le 10^e jour avant les règles et durent jusqu'à l'apparition de celles-ci. Même symptomatologie si les règles ne viennent pas.

Gonflement abdominal. Poussée mammaire. Troubles psychiques très accusés : pertes de mémoire, sensation de trou, de vide dans l'esprit. Migraines. Douleurs abdominales et pelviennes un mois sur deux seulement (qu'il y ait règles ou pas).

Syndrome du 14^e jour, marqué par une apparition fugace de la symptomatologie fonctionnelle; pertes glaireuses et légère hémorragie par deux fois en 1943. En outre, crise douloureuse intermenstruelle fréquente.

Les règles, quand elles viennent, durent 1 jour ou 2 jours tous les 26 jours, toutes en caillots et très peu abondantes. Dysménorrhée. Pollakiurie nocturne très marquée (6-7 fois). Leucorrhée.

Obstétrique. — Virgo.

Endocrinologie. Thyroïde. — Pas de constipation. Diarrhée cataméniale.

Très frileuse. Asthénie matinale. Cheveux secs et cassants qui tombent. Active. Deux métabolismes de base faits à un an d'intervalle montrent : — 14 o/o et — 16 o/o.

Hypophyse. — Croissance très rapide jusqu'à la puberté 160 cm. à 12 ans et stoppée complètement à la puberté (12 ans). Laxité ligamentaire + + +, tombe très facilement (genoux couronnés). Troubles digestifs de ptose, avec somnolence après les repas. Scoliose dorsale.

Examen génital. — Virgo. Petites lèvres très charnues. T. V. : on sent un utérus petit, en position normale. On ne sent ni l'ovaire droit, ni l'ovaire gauche. Au spéculum pour vierge : le col est normal. pH : 5,2.

Seins normaux. Pas de tubercules de Montgomery. Aréoles larges.

Pilosité. — $A_4P_4G_5$. Au niveau de la face, duvet important sur le menton. la lèvre supérieure. Les favoris descendent jusqu'au niveau du lobule de l'oreille.

Poils très fournis sur la face interne des cuisses. Plus discrets sur les bras et les jambes. Sur la poitrine, pilosité assez marquée et constituée par des poils complètement noirs, contrairement à ceux de la face qui sont blonds dorés.

Embonpoint marqué notamment dans la région des fesses et des aisselles, de topographie tout à fait endocrinienne. Poids : 70 kg. Taille : 1,60 m. (+ 13 kg.).

Biopsie cyto-hormonale :

1^{re} biopsie au 15^e jour. — Aspect folliculinique, glandes très peu développées.

2^e biopsie au 23^e jour. — Aspect folliculinique persistant (cf. fig. 14, p. 81).

3^e biopsie au 23^e jour, faite 6 mois après et 3 mois après la cessation du traitement, mais avant l'inclusion de progestérone : faible transformation lutéinique (cf. fig. 15, p. 81).

Selle turcique petite, assez fermée.

Traitement. — Octobre 1943. 50 mgr. de progestérone le premier mois; 40 le deuxième, 20 le troisième + 10 cgr. d'extrait thyroïdien par jour pendant deux mois.

Les règles reviennent à la fin du premier mois de traitement; de même les mois suivants. 2/24 moyennement abondantes et beaucoup de caillots. Jusqu'en janvier 1945, la malade ne sautera pas un cycle, malgré quelques retards atteignant parfois 15 jours.

Les signes fonctionnels pré-menstruels disparaissent, de même que le syndrome du 14^e jour. D'un point de vue général, il y a une véritable euphorie. Le poids passe en 3 mois de 70 à 58 kg. De nombreux signes endocriniens sont améliorés ou disparaissent. Les cheveux ne tombent plus, sont redevenus soyeux. Les migraines ont disparu. La pollakiurie a diminué (2-3 fois au lieu de 6-7 fois). La scoliose dorsale, la laxité ligamentaire, les troubles digestifs de ptose sont très améliorés.

Aucune action sur l'hypertrophie qui, au contraire, semble augmenter.

En mars 1944, les signes réapparaissent légèrement, quoique très atténués. Il y a trois mois que la malade n'a plus de traitement. On fait alors une inclusion de 100 mg. de progestérone. Huit jours après, il se produit un abcès aseptique (vérifié au laboratoire). 8 mois après l'inclusion, les règles viennent toujours normalement mais moins régulièrement qu'avec les piqûres. Il se produit parfois des retards de 15-20 jours. Par contre, elles sont

beaucoup plus abondantes et durent 4-5 jours. Seuls subsistent parmi les troubles fonctionnels antérieurs une légère poussée mammaire et un mois sur deux, des douleurs pré-menstruelles durant 24 heures.

Conclusion. — Syndrome hyperfolliculinique marqué avec une muqueuse utérine restant au stade folliculinique. Le traitement progestinique donne une amélioration considérable. Une nouvelle biopsie faite trois mois après la cessation du traitement montre une faible transformation progestinique.

5° Traitements médicaux divers. — De nombreux traitements ont été proposés en dehors de la testostérone et de la progestérone.

Dans les hémorragies notamment, on a proposé les *injections d'hormones gonadotropes folliculo-stimulantes* (Bourgougnon, 1118) lutéinisantes (Dahl Iversen et Hjoerdis Joergensen, 311). Ces derniers auteurs emploient dans l'hyperplasie endométriale 500 U. S. de « physex Léo » pendant 10 à 14 jours, soit au total 5.000 à 7.000 U. S. d'hormones gonadotropes lutéinisantes.

On a aussi proposé le sang de femme enceinte (Damm, 315).

Souvent l'extrait thyroïdien donnera d'excellents résultats si le métabolisme est normal (Novak, 887).

Foster et Thornton (459) avec des doses allant de 0,50 à 1 gr. par jour ont obtenu des résultats très intéressants dans les ménométrorragies notamment. Enfin certains auteurs ont signalé de bons résultats avec l'insuline (Ulrich, 1141) et même le venin de crapaud (Fiehrer, 439).

PHYSIOTHÉRAPIE. — La physiothérapie a été préconisée notamment en France par Ferrier et Dausset (435). Cette méthode consiste à faire de la diathermie à faible intensité (200 à 300 M. A.) sur certaines glandes endocrines.

L'indication sera fournie par le test de Dausset et Ferrier (323), test basé sur le temps de réduction de l'oxyhémoglobine au niveau d'un espace interdigital après diathermie d'une région endocrinienne déterminée. Dans l'hyperfolliculinie, ce test donne en général une indication mammaire et hypophysaire et la diathermie correspondante donnerait souvent de bons résultats.

Cette méthode fort empirique et assez aveugle a été très critiquée. Depuis l'emploi des hormones sexuelles en thérapeutique elle a, de toutes façons, perdu beaucoup de son intérêt et n'est plus guère employée. Elle ne doit en tous cas être essayée qu'en cas d'échec de l'hormonothérapie.

Traitement chirurgical.

Traitement de choix dans l'hyperplasie glandulo-kystique avant la découverte des hormones ovariennes, ses indications sont plus restreintes actuellement.

Il ne se pose qu'exceptionnellement dans l'hyperfolliculinie fonctionnelle.

On sera amené à envisager une solution chirurgicale :

- 1° dans les tumeurs ovariennes ;
- 2° dans l'ovarite scléro-kystique ;
- 3° dans les hémorragies dont l'intensité et la durée deviennent inquiétantes pour la vie de la malade.

DANS LES TUMEURS OVARIENNES. — Tumeurs de la granulosa et de la thèque interne, on enlèvera non seulement l'ovaire mais souvent l'utérus.

DE MÊME DANS L'OVARITE SCLÉRO-KYSTIQUE on pourra être amené à faire une ovariectomie uni ou bilatérale. Parfois on se contentera d'une réaction partielle des ovaires (Scemla, 1017). Mais ce sont de beaucoup les *hémorragies utérines* qui posent le plus souvent une indication opératoire. En principe ce n'est que lorsqu'elles ne céderont pas au traitement médical qu'on en viendra aux solutions chirurgicales (Novak, 887).

Le simple curettage, en général, suffit à stopper l'hémorragie. Au cas où celle-ci subsiste malgré le curettage, et dans les cas graves on peut être amené à faire une hystérectomie, ou une ovariectomie.

Récemment Chevalier et Collin (209) ont proposé une méthode qui consiste en une aspiration de la muqueuse à l'aide d'un aspirateur spécial. Cette méthode pourrait dans certains cas éviter le curettage.

On a proposé aussi la radiothérapie ovarienne (Franks, 472).

Applications pratiques.

Maintenant que nous avons vu les différents traitements proposés, quel choix faire, quelle conduite tenir devant une hyperfolliculinaire ?

Nous laisserons de côté le traitement chirurgical qui se pose rarement pour l'endocrinologue et qui d'ailleurs est relativement simple.

En somme le problème médical est le suivant : faut-il commencer par l'hormone mâle, la progestérone, l'hormone gonadotrope, l'extrait mammaire et à quel moment du cycle faudra-t-il donner cette médication ?

C'est un problème fait uniquement de nuances.

Suivant qu'on aura l'impression d'avoir affaire à une hyperfolliculinaire avec hypopituitarisme (la règle), avec hyperpituitarisme, avec un corps jaune fonctionnant normalement ou, au contraire, une insuffisance lutéinique ; suivant la date des troubles, leur durée dans le cycle, on s'orientera vers telle ou telle médication et on l'ordonnera à tel ou tel moment du cycle.

Supposons par exemple une femme présentant des signes d'hyperfolliculie pré-menstruelle sans syndrome du 14^e jour, sans signes nets d'hyper ou d'hypopituitarisme et avec une muqueuse utérine

sans transformation lutéinique. Cette malade pourra être classée comme une hyperfolliculinique légère avec insuffisance lutéinique. Elle sera justifiable d'un traitement par la progestérone ou l'hormone mâle à prescrire dans la deuxième moitié de son cycle.

Hormone mâle ou progestérone ? On s'attachera par l'interrogatoire à savoir s'il y a eu des grossesses antérieures ; au cas où il y en a eu, si elles ont été euphoriques ou pas ; par l'examen de la pilosité du pubis, des grandes lèvres, d'évaluer l'activité androgène. Dans le cas d'une femme ayant eu des grossesses non euphoriques et une pilosité strictement féminine par exemple, on commencera plutôt par l'hormone mâle. S'il s'agit, par contre, d'une femme dont les grossesses ont été particulièrement euphoriques, qui présente une pilosité importante des grandes lèvres, une pilosité pubienne en losange qui remonte le long de la ligne blanche, on débutera plutôt par la progestérone.

Supposons maintenant une hyperfolliculinique qui, dès le 8^e-10^e jour de son cycle commence à être mal à l'aise, qui présente un syndrome du 14^e jour des signes nets d'hypopituitarisme, absence de signes d'activité progestinique, on aura intérêt à freiner la surcharge en œstrogènes de la première moitié de son cycle pour libérer l'hypophyse et lui laisser la chance de provoquer spontanément une ovulation. On se basera sur les mêmes signes que précédemment pour ordonner l'hormone mâle plutôt que la progestérone.

Et l'on prescrira ceux-ci du 8^e au 16^e jour du cycle par exemple. Le résultat obtenu sera souvent bien supérieur qu'avec des doses égales ou supérieures données dans la deuxième moitié du cycle.

On pourra, si on a, au contraire, l'impression que l'hypophyse n'est que partiellement inhibée, avoir recours à des injections d'hormones gonadotropes lutéino-stimulantes.

Dans d'autres cas ce sont les signes d'hypothyroïdisme qui domineront le tableau. Bien qu'on connaisse peu de chose du couple thyroïde-ovaire, on aura intérêt à essayer empiriquement l'extrait thyroïdien à doses assez élevées. Souvent l'effet se fait sentir à la fois sur les signes d'insuffisance thyroïdienne et sur les signes d'hyperfolliculinie comme si la thyroïde freinait l'ovaire.

Parfois ce seront les signes de rétention d'eau qui sembleront les plus intenses. Un régime de restriction liquidienne en dehors de toute médication hormonale, pourra agir favorablement sur les signes d'hyperfolliculinie (ce qui pose d'ailleurs des problèmes importants que nous avons soulignés p. 193).

Ainsi l'on voit que les éléments qui feront pencher la balance en faveur de telle ou telle hormone et de son mode d'administration ne seront souvent faits que de nuances.

Quant aux doses, elles sont impossibles à préciser et sont essentiellement variables ; de 10 à 100 mgr. pour la testostérone et de quelques unités à 30 ou 40 mgr. pour la progestérone.

CONCLUSIONS

I. — L'endocrinologie, telle qu'on la conçoit actuellement, en se basant sur la physiologie et les travaux expérimentaux, nous apprend qu'il est impossible de considérer le fonctionnement d'une glande endocrine à l'état isolé, mais au contraire comme faisant partie d'un tout. Le système endocrinien se présente, en effet, comme un système parfaitement coordonné et dont les leviers de commande sont à la fois hormonaux et nerveux. L'hypophyse en est le moteur hormonal ; les centres infundibulo-tubériens et le système sympathique, le moteur nerveux.

Mais les moteurs eux-mêmes sont directement influençables par les glandes qu'ils commandent. C'est ainsi que si l'hypophyse règle pour une grande part le fonctionnement ovarien, l'ovaire, par une sorte de choc en retour, règle en partie le fonctionnement hypophysaire. Comme d'autre part l'hypophyse joue un rôle prépondérant dans le fonctionnement des autres glandes endocrines, on aboutit à cette notion qu'une perturbation ovarienne peut retentir sur la bonne marche de n'importe quelle partie du système endocrinien par l'intermédiaire de l'hypophyse. En outre il semble y avoir des interrelations directes qui peuvent se passer du relais hypophysaire.

L'hyperfolliculinie apparaît alors sous un jour nouveau. Elle ne se présente plus comme un syndrome à retentissement purement génital, mais comme un syndrome endocrinien général pouvant entraîner des manifestations neuro-hormonales de tous ordres.

Et, en effet, nous avons bien vu, au cours de ce travail, combien divers étaient les troubles qu'on pouvait rattacher à l'hyperfolliculinie.

II. — D'après la majorité des auteurs français et étrangers l'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine constitue l'aspect caractéristique sans lequel on ne peut parler de la surcharge œstrogène. Ce qui revient à dire que cet aspect est la condition nécessaire et suffisante pour porter le diagnostic d'hyperfolliculinie. Une telle conception laisse donc la clinique complètement dans l'ombre puisqu'elle ne fait intervenir que l'anatomo-pathologie.

Nous ne pouvons partager cette façon de voir pour les raisons suivantes :

a) Il existe un syndrome clinique bien défini, sur lequel nous nous sommes longuement étendu, qu'il semble difficile de ne pas rattacher à une surcharge en substances œstrogènes, avec les données que nous possédons actuellement sur la physiologie ovarienne.

b) Ce syndrome est précisément celui qui apparaît chez des femmes ayant subi un traitement folliculinique intensif, ce qui constitue en somme un argument expérimental.

c) Ces mêmes troubles disparaissent dans la grande majorité des cas sous l'action d'un traitement anti-œstrogène.

C'est en nous basant sur ces arguments que nous avons essayé de retourner le problème et au lieu de partir de l'anatomo-pathologie pour aboutir à la clinique, nous sommes partis de la clinique pour aboutir à l'anatomo-pathologie. Sur les vingt observations que nous avons isolées parmi un nombre assez considérable de malades, nous avons trouvé les résultats suivants (nos biopsies étant faites en période pré-menstruelle) :

Dans 10 cas nous avons trouvé un aspect folliculinique persistant. Dans 4 cas, un aspect folliculinique intermédiaire. Dans 3 cas un aspect faiblement lutéinisé. Et dans les 3 derniers cas, un aspect folliculino-lutéinique, mais ne présentant pas toutefois l'aspect si caractéristique de la muqueuse en dentelle.

Ainsi, dans 17 cas sur 20, la muqueuse utérine présentait une anomalie d'évolution manifeste, puisqu'à cette période du cycle nous n'aurions dû rencontrer que des endomètres de nidation typiques.

Il n'y a que quatre façons d'interpréter ces résultats.

— *Métrose de réceptivité.*

— *Cycles anovulatoires ou aprogestatifs.*

— *Hypolutéinie.*

— *Hyperfolliculinie.*

MÉTROSE DE RÉCEPTIVITÉ. — Cette interprétation ne nous paraît pas devoir être retenue, car on ne conçoit guère comment un trouble de réceptivité utérine pourrait entraîner l'apparition de troubles mammaires, thyroïdiens, vésicaux, digestifs, etc...

CYCLES ANOVULATOIRES OU APROGESTATIFS. — On connaît l'existence des cycles anovulatoires mais bien que Novak insiste sur la relative fréquence de tels cycles, il semble difficile d'admettre cette hypothèse dans 17 cas sur 20. Il en est de même pour les « follicules plissés » récemment mis en évidence par Dubreuil, qui s'accompagnent de la non-formation d'un corps jaune, puisque ces cas sont eux aussi assez exceptionnels.

HYPOLUTÉINIE. HYPERFOLLICULINIE. — Ces deux dernières hypothèses nous semblent devoir être les seules à retenir. Dans le premier cas la muqueuse ne se transforme pas par insuffisance de fonctionnement du corps jaune ; dans le deuxième cas, parce que la quantité de substances œstrogènes circulante est telle que l'action progestinique ne peut se manifester. Il y a en somme une rupture de la

synergie de simultanéité folliculine-progestérone, synergie qui est indispensable pour obtenir une muqueuse de nidation.

Dans le premier cas, il y a hyperfolliculinie relative (par suite de l'insuffisance du corps jaune), et dans le deuxième cas hyperfolliculinie absolue, mais dans les deux cas les résultats cliniques et histologiques sont les mêmes.

Quant aux trois cas où l'endomètre présentait un aspect sensiblement normal, il s'agissait selon nous, de cas limites où l'hyperfolliculinie était suffisante pour entraîner des manifestations cliniques, mais insuffisante pour entraîner des manifestations histologiques.

Bien que les arguments que nous venons de présenter nous paraissent suffisamment solides pour emporter la conviction, il est certain qu'il manque une preuve expérimentale. Nous regrettons que les circonstances ne nous aient pas permis de faire de l'expérimentation, car cette preuve nous paraît assez facile à fournir. Il suffirait de montrer sur un animal dont le cycle se rapproche de celui de la femme (le *Macacus Rhesus* par exemple), qu'entre les doses de folliculine qui n'entraînent aucune modification de la muqueuse utérine et celles qui entraînent une hyperplasie endométriale, existent des doses intermédiaires entraînant précisément les aspects que nous avons constatés dans nos observations.

En résumé nous arrivons à la conclusion suivante :

L'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse utérine constitue l'aspect endométrial nécessaire et suffisant pour affirmer l'hyperfolliculinie. C'est en quelque sorte l'aspect expérimental de l'hyperfolliculinie. Mais c'est un aspect rare en pratique endocrinologique, car il relève beaucoup plus de la chirurgie que de la médecine par suite des hémorragies utérines dont il s'accompagne presque automatiquement. Il existe en outre des hyperfolliculinies dont la réalité nous semble indiscutable et qui s'accompagnent d'une muqueuse utérine n'ayant pas subi, ou ayant peu ou mal subi la transformation progestinique en période pré-menstruelle. Et ces formes sont surtout celles que rencontre l'endocrinologue.

III. — Les dosages hormonaux et la biopsie cyto-hormonale constituent les deux principaux moyens d'exploration de la fonction ovarienne. Nous n'avons utilisé que la biopsie cyto-hormonale. C'est une méthode dont la valeur n'est plus à faire. Toutefois elle présente un certain nombre de causes d'erreurs ; et même ces causes d'erreurs mises à part, les résultats qu'on en tire sont assez grossiers et ne permettent de tirer de conclusions sûres que dans un nombre de cas assez précis. Elle représente néanmoins l'investigation fonctionnelle la meilleure dont nous disposions actuellement.

IV. — On peut distinguer, assez arbitrairement du reste, deux sortes d'hyperfolliculinie : — une hyperfolliculinie organique se

rapportant à une lésion anatomique de l'ovaire telle que tumeur de la granulosa, ovarite scléro-kystique ; — et une hyperfolliculinie fonctionnelle. Cette dernière forme nous paraît être de beaucoup la plus fréquente. La première n'est peut-être, d'ailleurs, que l'aboutissant de la deuxième.

Quoi qu'il en soit, l'hyperfolliculinie entraîne la rupture de l'équilibre hypophyso-ovarien, quelle que soit l'origine du trouble fonctionnel, et, à ce titre, va modifier le fonctionnement hypophysaire. Schématiquement, en effet, l'augmentation du taux des substances oestrogènes a un effet inhibiteur sur l'hypophyse, alors que la diminution de ces mêmes substances la libère. Il se produit donc dans l'hyperfolliculinie une inhibition hypophysaire qui varie, d'ailleurs, avec les fluctuations de la folliculinémie. Cette action sur l'hypophyse pourra retentir sur la sécrétion de toutes les hormones hypophysaires y compris les stimulines qui commandent toutes les autres glandes endocrines.

C'est en ce sens qu'il nous paraît impossible d'envisager l'hyperfolliculinie comme un syndrome génital. C'est, en réalité, un syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne, pour employer le terme créé par Ferrier, qui se traduit d'une part, par des signes proprement génitaux, et d'autre part par des signes directement ou indirectement hypophysaires.

V. — On peut, en effet, distinguer dans la symptomatologie de l'hyperfolliculinie :

- des signes hyperfolliculiniques proprement dits ;
- des signes de dysharmonie hypophyso-ovarienne.

a) TROUBLES HYPERFOLLICULINIQUES. — Ces troubles sont de deux ordres et correspondent grossièrement à l'exagération des deux montées physiologiques du taux de la folliculinémie au cours du cycle et qui se produisent l'une à la période intermenstruelle et l'autre à la période pré-menstruelle.

La symptomatologie pré-menstruelle, qui est de beaucoup la plus nette, est constituée principalement par des phénomènes congestifs abdominaux et pelviens, s'accompagnant d'une sensation de gonflement, par une augmentation douloureuse du volume des seins, et par des troubles du système neuro-végétatif ; accessoirement, par toute une série de troubles d'ordres très divers.

À la période intermenstruelle, on retrouve le plus souvent, mais à une intensité moindre, l'existence de ces troubles ; ceux-ci peuvent s'accompagner, en outre, de phénomènes douloureux au niveau du pelvis, et d'une légère métrorragie. C'est l'ensemble de ces symptômes qu'on range en général sous le nom de syndrome intermenstruel ou syndrome du 14^e jour.

b) SIGNES DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE. — Ils sont la conséquence de l'inhibition des différentes hormones hypophysaires. Ptose gastrique, hyperlaxité ligamentaire, affaissement de la voûte plantaire, en rapport avec une inhibition de l'hormone ocytotique ; troubles thyroïdiens, parathyroïdiens (tétanie cataméniale), surréna-liens, en rapport avec une inhibition des stimulines hypophysaires correspondantes.

Ces troubles ne sont pas constants et cela se conçoit. En effet, tout dépend du mode de fonctionnement antérieur de l'hypophyse et de l'importance de la surcharge œstrogène. On peut trouver tous les intermédiaires entre une hyperfolliculinie importante allant de pair avec une hypophyse déjà insuffisante, auquel cas les signes d'inhibition hypophysaire seront maxima, et une hyperfolliculinie légère allant de pair avec un hyperpituitarisme antérieur, auquel cas on n'aura aucun signe d'inhibition hypophysaire mais peut-être même des signes d'hyperpituitarisme qui subsisteront.

VI. — La surcharge en substances œstrogènes s'accompagne d'une rétention aqueuse souvent considérable et qui manque rarement.

a) D'un point de vue clinique, la période pré-menstruelle qui correspond au maximum de la poussée œstrogène, s'accompagne toujours d'une augmentation de poids, si minime soit-elle ; elle peut atteindre jusqu'à 4-5 kgr. en quelques jours, et dans tous les cas s'accompagne d'une diminution de la diurèse. Avec l'apparition des règles, la diurèse augmente et le poids reprend rapidement son taux initial. Dans les aménorrhées hyperhormonales, au contraire, où la chute du taux de folliculine ne se produit pas, l'augmentation de poids persiste, et ces malades prennent facilement 10 ou 15 kgr. en quelques mois, pour peu que l'aménorrhée se prolonge.

La rapidité avec laquelle ces variations se produisent, aussi bien dans le sens plus que dans le sens moins, sont bien en faveur d'une rétention aqueuse et non d'un engraissement véritable.

Ces faits ont été confirmés par l'expérimentation.

b) D'un point de vue thérapeutique, l'injection de progestérone et surtout d'hormone mâle diminue considérablement l'intensité de ces phénomènes.

Le mécanisme de cette rétention aqueuse est assez complexe. Le rôle de la congestion locale, qui est certain, et qui est la conséquence directe d'une propriété pharmaco-dynamique de la folliculine, semble insuffisant pour expliquer des mouvements d'eau aussi rapides et aussi importants. D'autre part, le rôle de l'hypophyse et des centres infundibulo-tubériens dans les mouvements de l'eau, la topographie même de cette rétention (tronculaire et rhizomélique) font penser à un mécanisme central. Or, si nous voulons rester dans le cadre de la théorie que nous avons soutenue jusqu'ici, nous sommes fatalement amenés, au moins en ce qui concerne l'hypophyse, à

considérer cette action centrale comme le résultat d'une inhibition hypophysaire par hyperfolliculinie. L'hormone antidiurétique post-hypophysaire ne rentre pas en ligne de compte puisqu'elle n'agit que lorsque la diurèse a été antérieurement sollicitée (diabète insipide ou diurèse provoquée). Il ne reste donc qu'une porte de sortie, c'est d'envisager l'existence d'une hormone diurétique anté-hypophysaire, qui, étant inhibée par la surproduction de folliculine, entraînerait un ralentissement de la diurèse. L'existence de cette hormone n'est nullement démontrée ; certains faits expérimentaux plaident en faveur de son existence, d'autres contre. Nous ne prenons aucun parti à ce sujet, puisque seul un raisonnement logique nous a conduit à cette conclusion et que la logique est un argument bien faible en matière scientifique.

VII. — L'examen fournit de nombreux renseignements qui, pris isolément, n'ont qu'une valeur très relative, mais qui, lorsqu'ils convergent dans le même sens, constituent un élément d'appoint important. On s'attachera surtout à l'examen de la glande mammaire, de la pilosité, des petites lèvres, de la glaire cervicale et de l'utérus (taille et position).

VIII. — De nombreuses manifestations pathologiques d'ordre très divers ont été rattachées à l'hyperfolliculinie. Elles peuvent, en gros, se classer en deux catégories. *Celles pour lesquelles c'est bien la surproduction de folliculine qui est mise en cause ; et celles pour lesquelles c'est le déséquilibre neuro-hormonal occasionné par l'hyperfolliculinie, plus que la surcharge œstrogène en elle-même, qui est invoquée ; une hypofolliculinie pouvant au besoin être responsable d'un trouble identique.*

Dans la première catégorie rentrent les fibromes, l'endométriase, la maladie des avortements et certains cancers génitaux.

Dans la deuxième catégorie rentrent certaines stérilités, des troubles urinaires, certaines psychoses, certains asthmes, des troubles digestifs, certaines formes de tétanie et enfin certaines formes de tuberculose pulmonaire.

Nous nous sommes longuement étendus sur chacun de ces chapitres, aussi nous abstiendrons-nous de reprendre ici les conclusions que nous avons formulées à propos de chacun d'entre eux, pour rester dans les généralités.

En ce qui concerne les fibromes et l'endométriase la folliculine a très certainement un rôle génétique et non pas seulement déclanchant ; et ce serait, au contraire, un autre facteur, encore imprécis, qui jouerait le rôle d'élément déclanchant.

Le rôle de la folliculine dans le problème du cancer est par contre beaucoup plus difficile à préciser malgré les innombrables travaux que l'on possède sur cette question. Tout ce que l'on peut dire, c'est

que dans certains cas les substances œstrogènes semblent avoir un rôle déclanchant.

L'unité de vue est beaucoup plus facile à réaliser en ce qui concerne les diverses manifestations de la deuxième catégorie. Jusqu'à ces derniers temps, les auteurs se scindaient en deux groupes : ceux qui défendaient la théorie hyperhormonale et ceux qui défendaient la théorie hypohormonale, qu'il s'agisse de tel ou tel état pathologique, en s'appuyant les uns et les autres sur des observations démonstratives. C'est à Chiray et à ses collaborateurs que revient le mérite, notamment en ce qui concerne la pathologie digestive, d'avoir élaboré une théorie mixte et d'en avoir démontré l'exactitude. Cette théorie considère non pas le *sens* de l'action hormonale, mais la *déviatiou de cette action*. Ce n'est pas le fait qu'une glande, et en particulier l'ovaire, fonctionne trop ou pas assez qui importe, mais le fait qu'elle ne fonctionne pas normalement. C'est parce qu'il y a rupture de l'équilibre neuro-hormonal qu'apparaîtra telle ou telle manifestation digestive. Rétablit-on l'équilibre artificiellement au moyen d'un traitement hormonal (quand on le peut) que les troubles s'amendent. Cette conception qui est étayée par des faits précis sur lesquels nous avons insisté, ouvre en réalité un champ extrêmement vaste à l'endocrinologie, car ce qui est vrai pour la pathologie digestive l'est déjà pour de nombreuses autres branches, et le sera pour d'autres encore. C'est ainsi que tel asthme, telle tétanie, telle vésanie sera amélioré ou même guéri dans certains cas par une thérapeutique œstrogène et dans d'autres par une thérapeutique anti-œstrogène. Aussi, si l'on doit devant les troubles les plus divers, lorsqu'ils sont rebelles au traitement habituel, penser à la possibilité d'une origine hyperfolliculaire, doit-on aussi ne pas s'obstiner devant un échec et penser que le syndrome inverse peut donner exactement les mêmes troubles.

IX. — Les armes thérapeutiques dont on dispose pour lutter contre la surcharge œstrogène sont peu nombreuses mais remarquablement efficaces. La progestérone et la testostérone sont les hormones qu'on emploiera le plus souvent. Les doses sont assez variables et devront s'adapter à chaque cas particulier ; on évitera, toutefois, les doses élevées et l'on ne devra guère dépasser 40 à 50 mgr. pour la progestérone, 60 à 80 mgr. pour la testostérone.

On aura intérêt à commencer par la progestérone dans les cas où l'on soupçonnera une insuffisance lutéinique (stérilité, avortement), par la testostérone dans les cas où la symptomatologie pré-menstruelle est particulièrement marquée, notamment la congestion mammaire. En principe, on pratiquera les injections entre le 16^e et le 28^e jour du cycle, à raison d'une piqûre tous les trois ou quatre jours. Toutefois, si le syndrome du 14^e jour est particulièrement intense, ou si les troubles commencent à une date avancée dans le cycle, il y aura intérêt à commencer les injections plus tôt.

On utilisera aussi souvent avec succès l'extrait mammaire par voie buccale, à raison de 0,50 gr. à 1 gr. du premier au dernier jour du cycle.

Dans les cas où l'on sera en présence d'une hyperfolliculinie relative par défaut de corps jaune, on pourra remplacer avantageusement la progestérone par des injections d'hormones gonadotropes lutéino-stimulantes, qui, en rétablissant un bon fonctionnement du corps jaune, supprimeront de ce fait les troubles hyperfolliculiniques.

Dans les cas où prédomineront les signes de dysharmonie hypophyso-ovarienne, en particulier des signes d'insuffisance thyroïdienne concomitants, on utilisera l'extrait thyroïdien et son efficacité sera souvent remarquable. Les autres extraits opothérapiques sont malheureusement beaucoup moins efficaces.

Enfin, lorsqu'un traitement hormonal sera bien supporté mais devra être continué longtemps, on aura recours au moyen remarquablement efficace qu'est l'inclusion hormonale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABARBANEL (A. R.). — Administration percutanée de propionate de testostérone dans les dysménorrhées. *Endocr.*, **26**, 763, 1940.
2. ABEL (P.). — Recherches expérimentales sur l'influence de l'insuline sur l'activité ovarienne. *A. gyn.*, **147**, 444, 1931.
3. ADDISON (W. H. F.). — Modifications cellulaires de l'hypophyse du rat albinos après castration. *J. comp. Neur.*, **28**, 441, 1917.
4. ADER (P.). — Du traitement de l'eczéma par les hormones génitales de la femme. *Thèse Paris*, 1944.
5. ADLER (K.). — Les variations de l'épithélium de surface pendant le cycle menstruel et la grossesse. *A. gyn.*, **134**, 304, 1928.
6. ADLER (K.). — Les manifestations cliniques de l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre. *Monat. Geb.*, **90**, 340, 1932.
7. ADLER (L.). — Sur l'antagonisme entre les follicules et le corps jaune. *Z. gyn.*, **40**, 583, 1916.
8. ADLER (L.). — Hypertrophie et hyperplasie du corps de l'utérus, dans les métropathies et affections semblables. in *Biol. u. Path. des Weibs* (Halban-Seitz), **4**, 133, 1928. Berlin.
9. ALBEAUX-FERNET (M.). — *Les hormones en thérapeutique*. Paris, A. Legrand, 1943.
10. ALBRECHT (H.). — La dépendance de la fonction ovarienne et du système endocrino-végétatif. *Monat. Geb.*, **104**, 143, 1937.
11. ALICE (C.). — 12 observations d'asthme prémenstruel avec action favorable du corps jaune. *Bull. méd.*, **49**, 843, 1935.
12. ALLEN (E.). — Expérimentations avec de l'hormone ovarienne sur la *Macacus Rhesus* ovariectomisée. *Am. J. Anat.*, **42**, 467, 1928.
13. ALLEN (E.). — Réactions de singes impubères (*Macacus Rhesus*) à l'injection d'hormone ovarienne. *J. morph. phys.*, **46**, 479, 1928.
14. ALLEN (E.). — Étude clinique et expérimentale de l'endométriase. *A. J. O. G.*, **26**, 803, 1933.
15. ALLEN (E.). — Physiologie des substances œstrogènes. *J. A. M. A.*, **104**, 1498, 1933.
16. ALLEN (E.). — Menstruation. *J. A. M. A.*, **104**, 1901, 1933.
17. ALLEN (E.). — *Sex and internal secretions*. Baltimore, 1939. 1 vol. 2^e éd., Williams and Wilkins Co.
18. ALLEN (E.). — Hormones ovariennes et cancer génital de la femme. *J. A. M. A.*, **114**, 2107, 1940.
19. ALLEN (E.) et DOISY (E. A.). — Une hormone ovarienne : Rapport préliminaire sur sa localisation, son extraction, sa purification partielle, et son action expérimentale sur l'animal. *J. A. M. A.*, **81**, 819, 1923.
20. ALLEN (E.), GARDNER (W. U.), DIDDLE (A. W.). — Effets expérimentaux de la thecline et de la galactine sur le développement et la fonction des glandes mammaires du singe. *Endocr.*, **19**, 303, 1933.
21. ALLEN (E.), PRATT (J. P.) et DOISY (E. A.). — L'hormone folliculaire : sa distribution dans les tissus. *J. A. M. A.*, **85**, 399, 1923.
22. ALLEN (W. M.). — Physiologie du corps jaune. Production de la prolifération progestative de l'endomètre de la lapine impubère par la progestérone (extrait de corps jaune) après traitement préliminaire par l'œstrine. *Am. J. phys.*, **92**, 612, 1930.

23. ALLEN (W. M.) et CORNER (G. W.). — Physiologie du corps jaune : III. Croissance normale et implantation des embryons, après ablation précoce des ovaires, sous l'influence des extraits de corps jaune. *Am. J. phys.*, **88**, 340, 1929.
24. ALSOBROOK (H. B.). — Étude de 1.000 cas de fibromyomes dans la race noire. *New Orl. Med. and Surg. J.*, **84**, 317, 1931-32.
25. AMOUR (F. E. D'), AMOUR (M. C. D') et GUSTAVSON (R. G.). — Effets de l'oestrine et autres hormones sur la grossesse. *J. pharm. exper. ther.*, **49**, 146, 1933.
26. AMOUR (M. C. D'), FUNK (D.) et LIVERMANN (H.). — Tests quotidiens d'hormones gonadotropes au cours de 50 cycles menstruels complets. *A. J. O. G.*, **37**, 940, 1939.
27. ANCEL (P.) et BOUIN (P.). — Sur la fonction du corps jaune ; méthode de recherche (1^{re} note préliminaire). *C. R. Soc. Biol.*, **66**, 689, 1909.
28. ANCEL (P.) et BOUIN (P.). — Recherches sur la fonction du corps jaune gestatif : sur le déterminisme du développement de la glande mammaire au cours de la gestation. *J. phys. path. gen.*, **13**, 31, 1911.
29. ANDERSEN (D. H.) et KENNEDY (H. S.). — Les effets de la gonadectomie sur la surrénale, la thyroïde et l'hypophyse. *J. physiol.*, **79**, 1, 1933.
30. ANDERSON (E.) et COLLIP (J. B.). — Préparation et propriétés d'une substance antithyréotrope. *Lancet*, **1**, 784, 1934.
31. APERT (E.). — La puberté dans l'espèce humaine. *Bull. Soc. Sex.*, **2**, 336, 1935.
32. ARAN (F. A.). — *Leçons cliniques sur les maladies de l'utérus et des annexes*. Paris, Labé, 1858.
33. ARON (M.). — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *C. R. Soc. biol.*, **102**, 682, 1929.
34. ARON (M.). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. *Rev. fr. endocr.*, **8**, 472, 1930.
35. ARON (M.). — Sur le titrage biologique de la thyrostimuline préhypophysaire : le « seuil des mitoses » dans la thyroïde des cobayes traités. *C. R. Soc. biol.*, **123**, 250, 1936.
36. ARON (M.). — L'hormone thyro-stimulante de la pré-hypophyse. Ses rapports avec les autres hormones pré-hypophysaires. *Journées méd. Paris*, p. 57. Baillière, 1937.
37. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Influence de la castration sur le taux d'hormone pré-hypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde présent dans le milieu intérieur chez le cobaye. *C. R. Soc. biol.*, **108**, 784, 1931.
38. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Action antagoniste de la thyro-stimuline pré-hypophysaire et de la folliculine ovarienne sur le fonctionnement thyroïdien. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 923, 1932.
39. ARON (M.), CAULAERT (VAN C.) et STAHL (J.). — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse. *Presse Médicale*, **40**, 1981, 1932.
40. ASCHHEIM (S.). — Gonades et régulations hypophysaires. *Journées Méd. Paris*, p. 337. Baillière, 1937.
41. ASCHHEIM (S.), BROCO (P.) et VARANGOT (J.). — Sur la présence de formations endométriales dans les vaisseaux du myomètre. A propos de la pathogénie de l'endométriose. *Mém. Acad. chir.*, **65**, 992, 1939.
42. ASCHHEIM (S.) et HOJLWEG (W.). — Sur l'existence de substances œstrogènes dans les bitumes. *Deutsche med. Woch.*, **59**, 12, 1933.
43. ASCHNER (B.). — Sur l'apparition du rut (hyperémie et hémorragies des organes génitaux femelles) par l'injection sous-cutanée d'extrait ovarien ou placentaire. *A. gyn.*, **99**, 534, 1913.
44. ASTWOOD (E. B.). — Modifications quantitatives provoquées en 6 heures par des substances œstrogènes. *Endocr.*, **23**, 25, 1938.
45. ASTWOOD (E. B.) et GESCHICKTER (C. F.). — Variations de la glande mam-

- maire du rat produites par des préparations glandulaires variables *Arch. Surg.*, **36**, 672, 1938.
46. ATKINSON (A. J.) et IVY (A. C.). — Œdème menstruel. *J. A. M. A.*, **106**, 515, 1936.
 47. AUCHINCLOSS (H.) et HAAGENSEN (C. D.). — Cancer du sein peut-être provoqué par des substances œstrogènes. *J. A. M. A.*, **114**, 1317, 1940.
 48. AYKROYD (O. E.) et ZUCKERMAN (S.). — Facteurs intervenant dans l'œdème de la peau sexuelle. *J. of phys.*, **94**, 13, 1938-39.
 49. BABANI (F.). — Thérapeutique par l'hormone mâle en gynécologie. *Thèse Paris*, 1940.
 50. BABES (A.). — A propos de l'étiologie de l'hyperplasie de la muqueuse utérine. *A. gyn.*, **122**, 448, 1924.
 51. BABES (A.). — Hyperplasie endométriale d'origine ovarienne. *Z. gyn.*, **50**, 2639, 1926.
 52. BABES (A.). — Hyperplasie de la muqueuse utérine et tumeurs ovariennes. *A. gyn.*, **131**, 45, 1927.
 53. BADIJKES (S.) et KLIMENKOVA (L.). — Influence des préparations hormonales ovariennes sur la motilité de l'intestin grêle du chat en survie. *Meditsinskiy-biologicheskii jurnal*, **4**, 114, 1928 ; Analyse in *Ber. ges. phys.*, **49**, 404, 1929.
 54. BALLOCH (E. A.). — Fréquence relative des processus fibromateux dans la race noire. *Med. news.*, **64**, 29, 1894.
 55. BANG (F.). — Démonstration expérimentale d'un temps de latence dans l'éclosion des tumeurs malignes. *C. R. Soc. biol.*, **87**, 754, 1922.
 56. BANIECKI (H.). — Ménorragies, suite d'une desquamation imparfaite de l'endomètre. *Z. gyn.*, **52**, 935, 1928.
 57. BANIECKI (H.). — Hypophyse de grossesse et hormones ovariennes. *A. gyn.*, **134**, 693, 1928.
 58. BARKS (O. L.) et OVERHOLSER (M. D.). — Hyperplasie et hypertrophie de la musculature utérine du rat ovariectomisé après l'injection d'œstrone. *Anat. rec.*, **70**, 401, 1937-38.
 59. BARRE (Y.). — Le corps jaune en thérapeutique médicale. *Thèse Paris*, 1939.
 60. BARRERAS (M. C.). — Contribution à l'étude des métrites déciduiformes. *Thèse Paris*, 1933.
 61. BARRY (G.) et COOK (J. W.). — Discussion sur la production expérimentale de tumeurs malignes. *Proc. Roy. soc.*, B. **113**, 268, 1933.
 62. BARRY (G.) et COOK (J. W.). — Comparaison entre différents hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la production de tumeurs du tissu conjonctif. *Am. J. Cancer*, **20**, 38, 1934.
 63. BARTHELMEZ (G. W.). — La muqueuse utérine durant la menstruation. *A. J. O. G.*, **21**, 263, 1934.
 64. BARUK (H.). — *Psychiatrie médicale, physiologique et expérimentale*. Masson, Paris, 1938.
 65. BARUK (H.). — De quelques psychoses endocriniennes. Folliculine et troubles mentaux. *Progrès méd.*, **44**, 1453, 1938.
 66. BARUK (H.), DAVID (M.), RAGINE (M.) et LEURET (S.). — Psychoses folliculiques et troubles circulatoires. *Presse Médicale*, **24**, 281, 1940.
 67. BARUK (H.), LABONNELLE (R.) et LEURET (S.). — Les psychoses hyperfolliculiques en clinique humaine et dans l'expérimentation. *Année méd. Psychol.*, 1939, p. 446.
 68. BASCOURRET (M.). — Les influences hormonales ovariennes sur les fonctions circulatoires. *Médecine*, **20**, 210, 1939.
 69. BAYLE (A.). — Art. Corps fibreux in *Dictionnaire des Sciences médicales*, p. 73, 1843.
 70. BEALL (D.). — Isolement de folliculine à partir des capsules surrénales de bœuf. *J. of clin. endocr.*, **2**, 81, 1940.
 71. BEAUFOND (F. DE). — XXXVe Congrès français d'urologie, 1935.

72. BEAUMONT (W.). — Expérimentation et observation sur le suc gastrique et la physiologie de la digestion. 1883, réédité en 1929. *XIII^e Congrès intern. de physiologie*. Boston.
73. BECKMAN (H.). — Contribution à l'étude de l'hyperplasie de la muqueuse utérine. *A. gyn.*, **135**, 519, 1929.
74. BÉCLÈRE (Cl.). — Les métrorragies monosymptomatiques chez la femme jeune. *Bull. Obst. et Gyn.*, **23**, 688, 1934.
75. BÉCLÈRE (Cl.). — Syndromes gynécologiques in *E. M. C. Syst. végétatif*, art. 13.507, 1937.
76. BÉCLÈRE (Cl.). — Discussion de la communication de MM. Moricard et Cauchoix et de M. Portes. *Bull. Soc. gyn. obst.*, **27**, 277, 1938.
77. BÉCLÈRE (Cl.). — La lutéine dans le traitement de certaines aménorrhées. *Quest. gyn. act.*, **1**, 25, 1942.
78. BÉCLÈRE (Cl.). — Résultats éloignés de la testostérone dans les hémorragies utérines fonctionnelles. *Quest. gyn. act.*, **1**, 34, 1942.
79. BÉCLÈRE (Cl.). — Aménorrhées hypo et hyperhormonales chez les jeunes femmes. *Quest. gyn. act.*, **2**, 14, 1942.
80. BÉCLÈRE (Cl.). — Les aménorrhées. Causes et traitement. *Diagn. et trait.*, **2**, 10, 1943.
81. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — Dosages hormonaux dans les aménorrhées des jeunes filles. *Quest. gyn. act.*, **1**, 13, 1942.
82. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — Indications thérapeutiques de l'hormone du corps jaune. *Quest. gyn. act.*, **2**, 43, 1942.
83. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — L'hyperfolliculinisme et ses formes cliniques. *Quest. gyn. act.*, **3**, 27, 1943.
84. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — L'hyperfolliculinisme syndrome clinique et hormonal. Journées gyn. de Bordeaux, 13-14 mars 1943 in *Rev. fr. gyn.*, **38**, 248, 1943.
85. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — Aménorrhée hyperhormonale des jeunes filles. Son traitement par le corps jaune. *Gyn. Obst.*, **43**, 36, 1943.
86. BÉCLÈRE (Cl.) et SIMONNET (H.). — Les aménorrhées de guerre. *Quest. gyn. act.*, **3**, 15, 1943.
87. BÉCLÈRE (Cl.), SIMONNET (H.) et KUDELSKI. — Poussée douloureuse mammaire aiguë chez une jeune fille, avec chiffres élevés d'hormones gonadotropes et de folliculines. *Ann. endocr.*, **5**, 85, 1944.
88. BEQUEREL (L. A.). — *Traité clinique des maladies de l'utérus et de ses annexes*. 3 v., Paris, 1859.
89. BELA-LORINCZ. — L'emploi d'électro-aspirateurs en gynécologie. *Munch. med. Wehus.*, **81**, 215, 1934.
90. BELIJAJEVA (E.). — Cité par BREIPOHL (749). *Ginek (russ.)*, **4**, 327.
91. BELONOSCHKIN (B.). — Pratique du maniement des hormones dans la médecine des femmes. *Munch. med. Woch.*, **87**, 38, 1940.
92. BELONOSCHKIN (B.) et BRAGULA (W.). — Action de fortes doses de diéthylstilbestrol chez les femmes enceintes. *Klin. Woch.*, **21**, 583, 1942.
93. BENOIT (J.). — *L'ovaire, organe élaborateur des hormones sexuelles féminales. Les hormones sexuelles chez les intersexués*. Hermann, Paris, 1935.
94. BENOIT (J.) et CLAVERT (J.). — Action de la folliculine sur le métabolisme du calcium chez les oiseaux en régime normal et en régime calcique. *Bull. Ac. Méd.*, **126**, 464, 1942.
95. BERNARD (I.). — Les inclusions hormonales. *Rev. fr. gyn.*, **39**, 263, 1944.
96. BIACH (P.) et HULLES (E.). — Sur les rapports entre l'épiphyse et les gonades. *Wien. Klin. Woch.*, **25**, 373, 1912.
97. BINDER (H.) et NEURATH (O.). — Sur la teneur en glycogène de la muqueuse utérine normale hyperplasiée, et de l'adénomyome. *Mschr. Geburtsh.*, **81**, 170, 1929.
98. BISCHOFF. — « La soi-disant endométrite fongueuse ». Article isolé de la « correspondance » du journal *Schweiger Aerzte*. Janvier, **8**, 1878.

99. BISKIND (M. S.), BISKIND (G. R.) et BISKIND (L. H.). — Déficience alimentaire dans l'étiologie des ménorragies, métrorragies, mastite kystique et tension pré-menstruelle : 41 observations sur le traitement par la vitamine B. *Surg. gyn. obst.*, **78**, 49, 1944.
100. BLAIR (E. M.). — Hyperplasie endométriale. Entité clinique. *Canad. méd.*, **35**, 603, 1936.
101. BLAIR-BELL (W.). — La menstruation et ses rapports avec le métabolisme du calcium. *Proc. roy. soc. med.*, **2**, 291, 1907-08.
102. BLANCHETIÈRE (A.). — Teneur du sang en sodium, calcium et potassium après l'ovariectomie et la ménopause. *C. R. Soc. biol.*, **92**, 491, 1925.
103. BLOCH (Br.) et SCHRAFL (A.). — Recherches expérimentales sur l'influence des hormones ovariennes sur la pigmentation. *A. Derm.*, **165**, 268, 1932.
104. BODECHTEL (G.). — Traitement des troubles de la miction par l'hormone mâle. *Münch. med. Woch.*, **82**, 219, 1935.
105. BOMPARD (E.). — Traitement des hémorragies fonctionnelles de l'utérus par l'hormone mâle. *Rev. fr. gyn.*, **36**, 77, 1941.
106. BOND (C. J.). — Enquête à propos de quelques points de physiologie utérine et ovarienne chez la lapine. *Brit. Med. J.*, **2**, 121, 1906.
107. BONDI (J.) et NEURATH (J.). — Sur l'hyperféminisme expérimental. *Wien. Klin. Woch.*, **35**, 520, 1922.
108. BONSER (G. M.). — Comparaison entre le cycle œstral normal et la réponse à l'administration de folliculine chez deux lignées de souris de sensibilité différente au cancer spontané. *J. path. bact.*, **41**, 33, 1935.
109. BOUDREAU (J.). — Fibromes utérins. E. M. C., vol. *Gynéc.*, art. 567-570, 1938.
110. BOULLY (G.). — Des poussées congestives intermenstruelles. *Rev. gyn. chir.*, **4**, 579, 1897.
111. BOULLY (G.). — Les métrorragies d'origine ovarienne. *Gynécologie*, **41**, 200, 1899.
112. BOULLY (G.). — Des hypertrophies glandulaires localisées au col de l'utérus. *Congrès intern. méd.*, 1900.
113. BOULLY (G.). — Note sur l'ovaire scléro-kystique. *La Gynécologie*, **12**, 193, 1900.
114. BOUIN (P.). — *Éléments d'histologie*. Alcan, Paris, 1932.
115. BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Sur les homologues et la signification des glandes à sécrétion interne de l'ovaire (première note). *C. R. Soc. biol.*, **67**, 464, 1909.
116. BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Recherche sur les fonctions du corps jaune gestatif. *J. phys. path. gen.*, **12**, 1, 1910.
117. BOURGEOIS (P.) et BOCQUET (J.). — L'emploi de l'hormone mâle chez les femmes tuberculeuses. *Soc. méd. des Hôp.*, **55**, 625, 1939.
118. BOURGOUGNON (Y.). — Blocage des hémorragies utérines par la mitosine sérique. *Thèse Paris*, 1938.
119. BOWERS (D.). — Cancer et fibro-myomes utérins. *A. J. O. G.*, **39**, 830, 1940.
120. BOYNTON (R. E.) et GREISHEIMER (E. M.). — Variations individuelles du calcium sanguin chez l'homme et la femme. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **28**, 907, 1930-31.
121. BRACHT (E.). — Le traitement des avortements habituels. *Ther. gegen*, **74**, 551, 1933.
122. BRALEY (J.). — L'élimination de l'eau et du sel dans les obésités fonctionnelles d'origine hypophysaire. *Thèse Paris*, 1944.
123. BRAM (J.). — *Goitre*. New-York, The Mac M. Man Co, 1924.
124. BRANCA (A.) et VERNE (J.). — *Précis d'histologie*. Masson, Paris, 1934.
125. BRANDWEIN (E.). — Contribution à la recherche de l'ovulation chez la femme. *Thèse Paris*, 1933.
126. BRAUER (M.). — Recherches expérimentales sur l'action de la castration sur la surrénale et l'hypophyse du chien. *Z. Mikr. anat.*, **46**, 101, 1929.

127. BRAVARSKI (J.). — L'emploi du propionate de testostérone en gynécologie. *Bull. obst. gyn.*, **28**, 418, 1939-40.
128. BREA (A. M.) et GANDARA (C. C. S.). — Suppression de la sécrétion lactée par l'hormone folliculaire (27 observations). *Sem. méd.*, **44**, 1463, 1937.
129. BREIPOHL (W.). — Aspect de la muqueuse utérine à la ménopause. *Z. gyn.*, **59**, 1998, 1935.
130. BREIPOHL (W.). — La présence de glycogène dans l'hyperplasie glandulaire kystique de la muqueuse utérine et son importance. *Z. gyn.*, **60**, 1481, 1936.
131. BRENNECKE (J. B.). — A propos de l'étiologie de l'endométrite fongueuse particulièrement de l'endométrite hyperplasique. *A. gyn.*, **20**, 453, 1882.
132. BRIERRE DE BOISMONT. — *De la menstruation*. Paris, 1842.
133. BROCC (P.) et VARANGOT (J.). — Les endométrïomes ; clinique ; anatomie pathologique, pathogénie. Rapport présenté au 48^e Congrès fr. de Chirurgie, oct. 1939.
134. BRONSTEIN (L. P.). — Excrétion de prégnandioli dans le pseudo-hermaphroditisme féminin (étude de deux cas avec hyperplasie congénitale des capsules surrénales). *J. A. M. A.*, **119**, 704, 1942.
135. BROUHA (L.). — Rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme (partie physiologique). *Gyn. Obs.*, **20**, 129, 1929.
136. BROUHA (L.). — *Les hormones sexuelles*. Colloque international tenu au Collège de France du 10 au 19 juin 1937. Hermann, Paris, 1938.
137. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères. *C. R. Soc. biol.*, **93**, 337, 1923.
138. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire. *Presse Médicale*, **34**, 1619, 1926.
139. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme. *C. R. Soc. biol.*, **95**, 684, 1927.
140. BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire. *C. R. Soc. biol.*, **96**, 1273, 1927.
141. BROUSSEAU (Alb.). — Système végétatif et pathologie mentale. *E. M. C. syst. végét.*, art. 13.511, 1937.
142. BROWMAN (L. G.). — Effets de l'androsterone et de la testostérone sur le cycle œstral du rat. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **36**, 205, 1937.
143. BROWN-SÉQUARD (C.). — Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. *C. R. Soc. biol.*, **41**, 415, 1889.
144. BRUGNATELLI (E.). — Gros fibrome kystique à développement sous-séreux. Contribution à l'étude des fibromes de la musculature en dehors de l'utérus. *Fol. gyn.*, **18**, 245, 1923.
145. BRYDE (Mac C. H.). — Le développement des seins chez la femme à l'aide d'un onguent œstrogène. *J. A. M. A.*, **112**, 1045, 1939.
146. BRYDE (Mac C. M.). — La production de croissance mammaire chez la femme. *J. A. M. A.*, **112**, 1043, 1939.
147. BURCH (L. E.). — Diagnostic de l'hyperplasie de l'endomètre. *Surg. gyn. obst.*, **62**, 373, 1936.
148. BURCH (L. E.) et BURCH (J. C.). — Hyperplasie endométriale. Revue des travaux expérimentaux. *A. J. O. G.*, **25**, 826, 1933.
149. BURCH (J. C.), CHELLAN (Mac J. S.), JOHNSON (C. D.) et ELLISON (E. T.). — Troubles menstruels. Diagnostic et classification. *J. A. M. A.*, **108**, 96, 1937.
150. BURCH (J. C.), PHELPS (D.) et WOLFE (J. M.). — Hyperplasie endométriale. *A. path.*, **17**, 799, 1934.
151. BURCH (J. C.), WILLIAMS (W. L.) et CUNNINGHAM (R. S.). — Étiologie de la croissance rapide de l'endomètre. *Surg. gyn. obst.*, **53**, 338, 1931.
152. BURCH (J. C.), WILLIAMS (W. L.), WOLFE (J. M.) et CUNNINGHAM (R. S.). —

- Les relations hypophyse ovariens. Etudes quantitatives notamment en ce qui concerne l'hyperplasie de l'endomètre. *J. A. M. A.*, **97**, 1839, 1931.
153. BURCH (J. C.), WOLFE (J. M.) et CUNNINGHAM (R. S.). — Expérimentation sur l'hyperplasie de l'endomètre. *Endocr.*, **16**, 341, 1932.
 154. BURN (J. H.) et ELPHICK (G. K.). — Standardisation de l'œstrine et les relations entre le pouvoir œstrogène de la theeline et du theelol. *Q. J. pharm.*, **5**, 192, 1932.
 155. BURROWS (H.). — Carcinome de la mamelle chez une souris mâle, obtenu par un traitement continu d'œstrine. *Am. J. of Cancer*, **24**, 613, 1935.
 156. BURROWS (H.). — Hyperplasie pituitaire chez une souris mâle après administration d'œstrine. *Am. J. cancer*, **28**, 741, 1936.
 157. BURROWS (H.), COOK (J. W.), ROE (E. M.) et WARREN (F. L.). — Isolement du 3 : 5 androstadiène-17-one de l'urine d'un homme atteint d'une tumeur maligne du cortex surrénal. *Biochem. J.*, **34**, 950, 1937.
 158. BURROWS (H.) et KENNAWAY (N. M.). — Sur certains effets produits par l'application de folliculine sur la peau des souris. *Am. J. Cancer*, **20**, 48, 1934.
 159. BUTENANDT (A.). — Recherches sur les hormones sexuelles de la femme. Description et propriétés du « progynon » cristallisé. *Deut. med. Woch.*, **40**, 2171, 1929.
 160. BUTENANDT (A.). — Recherches sur les hormones sexuelles de la femme. *Z. phys. chem.*, **191**, 140, 1931.
 161. BUTENANDT (A.). — Sur la chimie des hormones sexuelles. *Ang. chem.*, **45**, 633, 1932.
 162. BUTENANDT (A.). — Sur la biologie et la chimie des hormones sexuelles. *Naturw.*, **24**, 49, 1933.
 163. BUTENANDT (A.). — Recherches chimiques sur la spécificité physiologique du groupe des hormones génitales. *Bull. Soc. chim. biol.*, **19**, 1477, 1934.
 164. BUTENANDT (A.). — A propos de la déhydro-androstérone. *Z. physiol. chem.*, **237**, 37, 1935.
 165. BUTENANDT (A.). — Les hormones synthétiques. *Journée méd. Paris*, p. 789. Baillière, 1937.
 166. BUTENANDT (A.) et JACOBI (H.). — Recherches sur les hormones féminines (X. mitt.). *Z. physiol. chem.*, **218**, 104, 1933.
 167. BUTENANDT (A.) et KESZES (H.). — A propos de l'androsténédione, androgène hautement actif. *Z. physiol. chem.*, **237**, 75, 1935.
 168. BUTENANDT (A.) et STOERMER (I.). — Sur l'isomérisation des hormones folliculaires. Recherches sur l'hormone sexuelle féminine (VII, Mitt.). *Z. phys. chem.*, **208**, 429, 1932.
 169. BUTENANDT (A.), WESTPHAL (U.) et COBLER (H.). — Sur la synthèse du corps lutéinisant à partir du stigmastérol ; contribution à l'étude de la constitution des hormones du corps jaune. *Berich.*, **67**, 1611, 1934.
 170. BUTENANDT (A.), WESTPHAL (U.) et HORLWEG (W.). — L'hormone du corps jaune. *Z. phys. chem.*, **227**, 84, 1934.
 171. BUTNER (O.). — Recherches cliniques et anatomiques sur les endométrites. *A. gyn.*, **92**, 781, 1910.
 172. CACHERA (R.). — La répartition et les migrations de l'eau dans l'organisme. *Presse Médicale*, **20**, 241, 1942.
 173. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Paris méd.*, **31**, 66, 1941.
 174. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — L'épreuve au rhodanate de sodium, méthode de mesure du volume des liquides interstitiels. *C. R. Soc. biol.*, **135**, 1175, 1941.
 175. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Étude de la diffusion dans l'organisme humain des solutions de rhodanate de sodium introduites par voie veineuse. *C. R. Soc. biol.*, **135**, 1172, 1941.

176. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — L'épreuve jumelée au bleu de Chicago et au rhodanate de sodium. Méthode clinique de mesure des volumes liquides plasmatiques et interstitiels. *Paris méd.*, **32**, 29, 1942.
177. CACHERA (R.), BARBIER (P.) et SCHERRER (J.). — Étude volumétrique du plasma et des liquides interstitiels au cours du cycle menstruel. *Ann. endocr.*, **5**, 13, 1944.
178. CAFFIER (P.). — Études sur la morphologie et la physiologie de la muqueuse utérine. *Z. gyn.*, **41**, 878, 1936.
179. CAFFIER (P.). — De l'influence des hormones sur la muqueuse utérine et tubaire humaine : ses indications thérapeutiques. *Z. gyn.*, **62**, 1024, 1938.
180. CAHANE (M.) et CAHANE (T.). — Le rôle des glandes endocrines dans le syndrome asthmatique. *Revue fr. d'endocr.*, **17**, 301, 1939.
181. CAHEN (R.). — De la spécificité des hormones sexuelles. *Bull. pharm.*, **43**, 24, 1936.
182. CAMPBELL (R. E.), LENDRUM (F. C.) et SEVRINGHAUS (E. L.). — Histologie et pathologie de l'endomètre révélées par la biopsie fonctionnelle. *Surg. gyn. obst.*, **63**, 724, 1936.
183. CAMPBELL (R. E.) et SEVRINGHAUS (E. L.). — Conduite à tenir et traitement des avortements à répétition. *A. J. O. G.*, **39**, 573, 1940.
184. CANNON (D. J.). — Nature des hémorragies utérines fonctionnelles. *J. obst. gyn. Br. Emp.*, **38**, 566, 743, 1934.
185. CANNON (W. B.). — *Modifications corporelles dans la douleur. La peur et la colère dans la faim.* Appleton, 1927.
186. CANNON (W. B.). — *Sagesse du corps.* Norton. New-York, 1932.
187. CAPEL (A.). — Contribution à l'étude des aménorrhées. *Thèse Marseille*, 1944.
188. CARIDROIT (F.) et GLEY. — Art. Interrelations gonado-corticales in *Physiologie du sexe.* Hermann, Paris, 1939.
189. CARLIER (G.). — Les acquisitions récentes sur la pathogénie des prurits et ses indications thérapeutiques. *Thèse Paris*, 1944.
190. CARLSON (A. J.) et JACOBSON (C.). — Études complémentaires sur la nature de la tétanie parathyroéoprive. *Am. J. phys.*, **28**, 133, 1911.
191. CARMINATI (V.). — Observations sur l'action des hormones sexuelles chez le rat. *Endocr. Pat.*, **2**, 337, 1927.
192. CARRIÈRE (G.), MOREL (J.) et GINESTE (P. J.). — Influence de l'adrénaline et de l'extrait cortico-surrénal sur le thymus du lapin et du rat. *C. R. Soc. biol.*, **126**, 466, 1937.
193. CARRISON (Mac R.). — *La glande thyroïde en physiologie et en pathologie.* Londres, Baillière, 1917.
194. CASTILLO (E. B. DEL). — Inhibition de l'ovulation chez la lapine par la folliculine. *Rev. arg. biol.*, **8**, 591, 1932.
195. CASTILLO (E. B. DEL) et SAMMARTINO (R.). — Modifications de la glande mammaire, de l'hypophyse et de l'utérus sous l'action prolongée de folliculine. *R. arg. biol.*, **13**, 455, 1937.
196. CAUCHOIX (J.). — Hormone folliculaire et fibromatose. *Thèse Paris*, 1939.
197. CAUVENBERGHE (A. VAN). — Traitement hormonal des congestions mammaires et des mastoses. *Soc. belge gyn. obst.*, fév. 1940.
198. CHABROL (El.), BÉCLÈRE (Cl.), SALLET (J.) et BLANCHARD (J.). — Heureux effet de l'hormone lutéinique dans un cas d'hématémèse et de crises de tétanie à répétition. *Soc. Méd. Hôp.*, **58**, 23, 1942.
199. CHALIER (A.). — Sur le traitement actuel des fibromes utérins; le point de vue du chirurgien. *Rev. fr. gyn.*, **37**, 161, 1942.
200. CHAMPY (Ch.). — L'action inhibitrice des glandes génitales et ses modalités. *Journées méd. Paris*, p. 379.
201. CHAMPY (Ch.). — Production de tumeurs ovariennes par la folliculine. *C. R. Soc. biol.*, **125**, 634, 1937.

202. CHAMPY (Ch.). — Importance et nature des récepteurs locaux dans les actions hormonales en gynécologie. *Rev. fr. gyn.*, **8**, 281, 1944.
203. CHAMPY (Chr.). — Essai sur la régulation de la croissance ovarienne et le rôle qu'y jouent les hormones sexuelles. *Thèse Paris*, 1937.
204. CHAMPY (Ch.) et COUJARD (R.). — Rôle du sympathique dans les réactions hormonales. *Journées gyn. Bordeaux*, 13-14 mars 1943 (extraits in *Rev. fr. Gyn.*, **6**, 197, 1943).
205. CHASSAGNE (P.). — Morphologie et rôle physio-pathologique du thymus (tumeurs exceptées). *Thèse Paris*, 1941.
206. CHAUCHARD (P.). — Hormones sexuelles et fonctionnement nerveux. *Ann. endocr.*, **4**, 133, 1943.
207. CHELLAN (Mac), PHELPS (D.) et BURCH (J. C.). — Études endométriales. *Endocr.*, **19**, 321, 1935.
208. CHERECHEVSKI (N.). — Questions de corrélations dans la clinique des maladies endocrines. *Journées méd. Paris*, p. 783. Baillière, 1937.
209. CHEVALLIER (P.) et COLIN (M.). — Traitement des troubles de règles sans aucuns médicaments. *Le sang*, **15**, 419, 1942-43.
210. CHEVREL-BODIN (M. L.). — Études des lésions rénales provoquées chez le lapin par inoculation de fortes doses de folliculine. *Ann. endocr.*, **4**, 87, 1943.
211. CHILESE (R. V.). — L'hyperplasie expérimentale de l'endomètre. *Rev. méd. quir. pat. fem.*, **2**, 461, 1934 (abst. in *Inter. abst. Surg.*, **59**, 275, 1934).
212. CHIRAY (M.), LEDON (J.) et CALLEGARI (H.). — Action de certains excitants végétatifs et endocriniens sur la contraction de la vésicule biliaire chez l'homme. *Soc. méd. Hôp.*, **42**, 103, 1936.
213. CHIRAY (M.), MASCHAS (H.) et MOLLARD (H.). — Action des hormones sexuelles sur l'intestin isolé du cobaye. Le désaccord de la clinique et du laboratoire. *Gaz. méd. France*, **48**, 503, 1941.
214. CHIRAY (M.), MOLLARD (H.) et DURET (M.). — Asthme et perturbations des sécrétions hormonales de l'ovaire. *Presse Médicale*, **48**, 201, 1940.
215. CHIRAY (M.), MOLLARD (H.) et MASCHAS (H.). — A propos du traitement des ulcères gastro-duodénaux par la folliculine. Le syndrome d'hyperlestostéronie. *Presse Médicale*, **51**, 133, 1943.
216. CHIRAY (M.), MOLLARD (H.) et MASCHAS (H.). — *Syndromes digestifs et pathologie neuro-hormonale*. Maloine, Paris-Montpellier, 1944.
217. CROME (Ed.). — Les dystrophies acquises des organes génitaux. *E. M. C. gynec.*, 133-134, 1938.
218. CROME (Ed.). — Dystrophies acquises. Kystes folliculaires. Hyperplasie glandulaire kystique. *E. M. C. gynec.*, 135-138, 1938.
219. CROME (Ed.). — La menstruation et ses troubles. *E. M. C. gynec.*, 155, 1939.
220. CHOINARD (G.). — Les sels de testostérone chez la femme. Les manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie. *Thèse Paris*, 1939.
221. CIKOWSKI (St.), SKOWRON (S.) et TERYNA (E.). — Modifications biologiques du placenta de lapin sous l'influence de l'injection de folliculine. *Ginek.*, **12**, 1, 1933.
222. CLAISSE (A.). — Recherches sur le développement des fibromyomes et des adénomyomes de l'utérus. *Thèse Paris*, 1899-1900.
223. CLAUBERG (C.). — Recherches expérimentales sur un test lutéinique chez la souris. *Z. gyn.*, **54**, 1154, 1930.
224. CLAUBERG (C.). — De l'activité de l'hormone du corps jaune sur l'utérus humain. *Z. gyn.*, **56**, 2460, 1932.
225. CLAUBERG (C.). — *Les hormones sexuelles féminines et leurs relations avec les cycles génitaux et avec le lobe antérieur de l'hypophyse*. J. Springer, Berlin, 1933.
226. CLAUBERG (C.). — Recherches expérimentales sur la stérilité hormonale et ses causes. *Z. geb.*, **112**, 4, 1935.

227. CLAUBERG (C.). — Nouveaux moyens de traitement de la stérilité par hyperfonction génitale. *Deutsh. med. Woch.*, **29**, 1149, 1935.
228. CLAUBERG (C.). — Ovaires, hypophyse, placenta in *Traité de Gynécologie* de VEIT-STOECKEL, **9**, 109-179, 1936.
229. CLAUBERG (C.). — La thérapie au progestéron, hormone spécifique du corps jaune. *Journées méd. Paris*, p. 414, Baillière, 1937.
230. CLAUBERG (C.) et BREIPOHL (W.). — Régulation hypophyso-ovarienne. *A. gyn.*, **158**, 367, 1934.
231. CLAUDE (F.) et ALLEMANY-WALL (R.). — Asthme et menstruation. *Presse Médicale*, **46**, 755, 1938.
232. CLENDON (Mac J. F.). — L'œstrone élève-t-elle le taux du métabolisme ? *Endocr.*, **23**, 102, 1938.
233. COLLADO MADERA (A.). — La testostérone dans l'hyperfolliculinie. *Thèse Paris*, 1938.
234. COLLIN (P. H.). — Documents pour l'étude de l'ovaire féminin avec considérations sur la valeur physiologique des formes involutives des formations ovariennes. *Thèse Bordeaux*, 1938-39.
235. COLLIN (R.). — *L'hypophyse. Travaux originaux et études*. G. Thomas, Nancy, 1937.
236. COLLIN (R.). — *Les hormones*. Albin Michel, Paris, 1938.
237. COLLIP (J. B.). — Facteurs corticotrope, thyroïdope et parathyroïdope. *J. A. M. A.*, **115**, 2073, 1940.
238. COLLIP (J. B.) et ANDERSON (E.). — Séroïne réfractaire à l'hormone thyroïdope. *Lancet*, **1**, 76, 1934.
239. COLLIP (J. B.), ANDERSON (E. M.) et THOMSON (D. L.). — L'hormone adrénopope du lobe antérieur de l'hypophyse. *Lancet*, **1**, 347, 1933.
240. COLOMB (D.) et BERNARD (P.). — Épilepsie et fonction ovarienne. *Paris Méd.*, **32**, 100, 1942.
241. CONKLIN (C. J.) et Mac CLENDON (J. F.). — Le métabolisme de base au cours du cycle menstruel. *A. int. med.*, **45**, 125, 1930.
242. CONSOLI (V.). — Insuline et ovaires. *Clin. Ost.*, **36**, 277, 1934.
243. COOK (J. W.). — Hydrocarbures aromatiques. VII. 5 : 6 cyclopentène 1 : 2 benzanthracène, hydrocarbure, cancérigène. *J. chem. Soc.*, **2**, 2529, 1931.
244. COOK (J. W.) et DODDS (E. C.). — Hormones sexuelles et substances cancérigènes. *Nature*, **131**, 205, 1933.
245. COOK (J. W.), DODDS (E. C.), HEWETT (C. L.) et LAWSON (W.). — L'activité œstrogène de certains composés à chaîne condensée relativement à leurs autres actions biologiques. *Proc. Roy. Soc.*, **114**, 272, 1934.
246. COOK (J. W.), HEWETT (C. L.) et HIEGER (I.). — Isolement d'un hydrocarbure cancérigène à partir du goudron de houille. I, II et III, *J. chem. Soc.*, **1**, 395, 1933.
247. COOK (J. W.), HIEGER (I.), KENNAWA (E.) et MAYNEORA (W. V.). — Production de cancer par hydrocarbures purs. *Pr. Roy. Soc.*, B **111**, 453, 1932.
248. COREY (E. L.) et BRITTON (S. W.). — Cycle ovarien et glandes surrénales. *Am. J. physiol.*, **107**, 207, 1934.
249. CORI (C. F.). — L'influence de l'ovariectomie sur la fréquence du cancer mammaire spontané de la souris. *J. exp. med.*, **45**, 983, 1927.
250. CORNER (G. W.). — Physiologie du corps jaune. Effets de son ablation précoce sur le fœtus et l'utérus. *Am. J. phys.*, **86**, 74, 1928.
251. CORNER (G. W.). — Action des hormones ovariennes sur le cycle menstruel de la guenon. *Am. J. Phys.*, **113**, 238, 1935.
252. CORNER (G. W.) et ALLEN (W. M.). — Physiologie du corps jaune. *Am. J. phys.*, **88**, 326, 1929.
253. COSTA (E. DA) et CARLSON (A. J.). — Les effets de l'ingestion de thyroïde desséchée sur la maturation sexuelle du rat albinos. *Am. J. physiol.*, **104**, 247, 1933.

254. COSTOLOW (W. E.). — Traitement des fibromyomes utérins. *J. A. M. A.*, **116**, 464, 1941.
255. COTTE (G.). — *Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme*. Masson, Paris, 1931.
256. COTTE (G.). — *Chirurgie du sympathique pelvien en gynécologie*. Masson, Paris, 1932.
257. COTTE (G.). — Instrumentation pour prélèvements de fragments de muqueuses utérine et vaginale en vue de leur exploration cyto-hormonale. *Gyn. obst.*, **37**, 210, 1938.
258. COTTE (G.). — Quelques réflexions sur l'hormonothérapie en gynécologie. *Gyn. obst.*, **41**, 256, 1941.
259. COTTE (G.). — Quatre cas d'hypertrophie mammaire pubertaire. *Lyon chir.*, **38**, 453, 1943.
260. COTTE (G.). — 150 aménorrhées de guerre. *Lyon méd.*, **13**, 169, 1943.
261. COTTE (G.). — Traitement des aménorrhées fonctionnelles secondaires par la progestérone. *Ann. endocr.*, **5**, 64, 1944.
262. COTTE (G.), MARTIN (F. J.) et ROCHET (E.). — A propos des fibromes utérins avec hémorragies. Considérations anatomo-physiologiques. *Lyon chir.*, **27**, 663, 1930.
263. COTTE (G.) et PALLOT (G.). — L'insuline et ses rapports avec l'ovulation. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 72, 1928.
264. COTTE (G.) et PALLOT (G.). — Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystique. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 72, 1928.
265. COTTE (G.) et PALLOT (G.). — Qu'est-ce que l'ovarite scléro-kystique ? *Presse Médicale*, **42**, 209, 1934.
266. COTTE (G.) et PALLOT (G.). — *Etude histologique et expérimentale de certaines hyperplasies mammaires prémenstruelles douloureuses*. Masson, Paris, 1936.
267. COUJARD (R.) et COUJARD-CHAMPEY. — Action de la prolactine sur les glandes génitales. *Ann. d'endocr.*, **2**, 25, 1941.
268. COUNSELLER (W. S.) et BEDARD. — Myomectomie utérine. Analyse basée sur 523 cas. *J. A. M. A.*, **111**, 675, 1938.
269. COURIAS (B.). — Sur l'endométriase. *Soc. hellénique de chir.*, décembre 1938.
270. COURRIER (R.). — Existence d'une substance oestrogène dans certaines tumeurs fibromateuses de l'utérus. *Arch. biol.*, **34**, 369, 1924.
271. COURRIER (R.). — Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère. *C. R. Soc. biol.*, **90**, 453, 1924.
272. COURRIER (R.). — L'hormone folliculinique inhibe-t-elle l'hormone lutéinique. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 224, 1928.
273. COURRIER (R.). — Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaires et lutéiniques. *C. R. Soc. biol.*, **104**, 280, 1930.
274. COURRIER (R.). — Les hormones sexuelles. *C. R. Soc. biol.*, **107**, 1367, 1931.
275. COURRIER (R.). — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. *A. biol.*, **44**, 340, 1934.
276. COURRIER (R.). — L'antagonisme des hormones ovariennes. *Bull. hist. appl.*, **12**, 261, 1935.
277. COURRIER (R.). — Hormones et tumeurs. *Alger méd.*, **40**, 71, 1936.
278. COURRIER (R.). — Biologie des hormones sexuelles femelles. *Journées méd. Paris*, p. 328. Baillière, 1937.
279. COURRIER (R.). — La desoxycorticostérone est capable de maintenir la grossesse ou de provoquer l'avortement. *Ann. endocr.*, **1**, 533, 1939-40.
280. COURRIER (R.). — Antagonisme et synergie des hormones ovariennes. *Bull. Acad. Méd.*, **124**, 39, 1941.
281. COURRIER (R.). — Notions sur l'endocrinologie de la grossesse. *Paris méd.*, **32**, 243, 1942.
282. COURRIER (R.). — Le rôle du système nerveux en endocrinologie génitale. *Cours du Collège de France*, 1944-45.

283. COURRIER (R.). — Réaction vaginale et antagonisme hormonal. *Soc. biol.*, 12 février 1944.
284. COURRIER (R.) et BENNETZ (H.). — Sur l'action androgène de l'acétate de desoxycorticostérone. *Ann. endocr.*, **3**, 118, 1942.
285. COURRIER (R.) et HELMER-DUPIC (P.). — Privation hormonale et menstruation. *Ann. endocr.*, **2**, 135, 1941.
286. COURRIER (R.) et JOST (A.). — Sur l'action androgène de la prégnéninolone. *C. R. Soc. biol.*, **130**, 1515, 1939.
287. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique. *C. R. Soc. biol.*, **109**, 877, 1932.
288. COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur l'avortement folliculinique chez la lapine. *C. R. Soc. biol.*, **112**, 675, 1933.
289. COURRIER (R.) et MASSE (R.). — La folliculine ne peut remplacer l'hormone lutéinique. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 265, 1928.
290. COURRIER (R.) et MASSE (R.). — Les rapports qui existent entre les hormones folliculaires et lutéinique. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 263, 1928.
291. COURRIER (R.) et POTVIN (P.). — Production d'une hyperplasie de l'endomètre sous l'action du liquide folliculaire. *C. R. Soc. biol.*, **94**, 878, 1926.
292. COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.). — Étude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué chez la lapine, par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel. *C. R. Soc. biol.*, **116**, 1073, 1934.
293. COURTOIS (J.). — Aménorrhée. *Rev. fr. Gyn.*, **12**, 301, 1942.
294. COURTY (A.). — *Traité pratique des maladies de l'utérus*. Paris, 1866.
295. CRAINICEANU (A. L.). — Les effets de la folliculine. *J. physiol.*, **30**, 305, 1932.
296. CRAMER (W.). — Étiologie hormonale du cancer du sein. *Am. J. cancer*, **38**, 463, 1940.
297. CRAMER (W.). — L'origine du cancer chez l'homme. *J. A. M. A.*, **119**, 309, 1942.
298. CRAMER (W.) et HORNING (E. S.). — Production expérimentale, avec de la folliculine de tumeurs hypophysaires avec hypopituitarisme et cancer mammaire. *Lancet*, **1**, 247, 1936.
299. CRAMER (W.) et HORNING (E. S.). — Action de la folliculine sur l'hypophyse. *Lancet*, **1**, 1056, 1936.
300. CRAMER (W.) et HORNING (E. G.). — Relations hormonales entre l'ovaire et la glande surrénale ; étiologie du cancer mammaire. *Lancet*, **1**, 192, 1939.
301. CRANDALL (L. A.) et ANDERSON (H. X.). — Estimation de l'état d'hydratation du corps par la quantité d'eau ingérée. *Am. J. dig.*, **1**, 126, 1934.
302. CRUZ (H.). — Hyperplasie kystique de l'endomètre après résection ovarienne. *Bol. soc. chil. obst. gin.*, **1**, 194, 1936.
303. CULLAGH (Mc E. P.) et KEARNS (J. E.). — Les relations entre les parathyroïdes et les hormones sexuelles dans la tétanie. *Endocr.*, **19**, 532, 1935.
304. CULLEN (T. S.). — *Cancer de l'utérus*. D. Appleton et Co N. Y., 1900.
305. CUSHING (H.). — Les fonctions de la glande pituitaire. *Am. J. med. Sc.*, **39**, 473, 1910.
306. CUSHING (H.). — Problèmes relatifs à l'existence d'un centre parasymphatique dans le mésencéphale. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, **18**, 500, 1932.
307. CUSTO (E. L.). — Production de fibromes expérimentaux au moyen d'injection d'hormone folliculaire. *Clin. Ost. gin.*, **42**, n° 5, mai 1940.
308. CZEMPIN (A.). — Sur les rapports de la muqueuse utérine et des affections anxieuses. *Z. Geb.*, **13**, 339, 1886.
309. DAHL-IVERSEN (E.). — Traitement de la maladie kystique du sein par l'œstrine. *Lancet*, **1**, 1294, 1936.
310. DAHL-IVERSEN (E.) et HJOERDIS-JOERGENSEN. — Hyperplasie glandulaire kystique chez les animaux (réaction de l'endomètre aux fortes doses de folliculine et de lutéine). *Lyon chir.*, **33**, 440, 1936.
311. DAHL-IVERSEN (E.) et HJOERDIS-JOERGENSEN. — Traitement de l'hyperplasie

- glandulaire kystique par l'hormone gonadotrope. *Lyon chir.*, **34**, 639, 1937.
312. DALCHE (P.). — *Maladies de l'ovulation*. Vigot, Paris, 1925.
313. DALCHE (P. L.). — De l'ovarite. *Thèse Paris*, 1885-1886.
314. DAMM (P. R.). — Recherches hormonales quantitatives dans l'urine de femme castrée. *Act. obst.*, **14**, 115, 1934.
315. DAMM (P. R.). — Traitement de l'hyperplasie glandulaire kystique avec du sang de femme enceinte. *Ugesk. f. Læger*, **97**, 387, 1935.
316. DAMM (P. R.). — Recherches sur les modifications de la muqueuse utérine par doses élevées de folliculine. *Act. obst. Scand.*, **15**, 58, 1935.
317. DAMM (P. R.). — *Troubles menstruels d'origine hormonale. Recherches cliniques*. Barth, Leipzig, 1936.
318. DANIELOPOLU (D.). — Le mécanisme neuro-hormonal des thyroïdies. *Journées méd. Paris*, p. 211. Baillière, 1937.
319. DANIELOPOLU (D.). — Schéma anatomo-physiologique du système nerveux végétatif. *Presse Médicale*, **34**, 657, 1938.
320. DANIELOPOLU (D.). — Nouvelle conception sur le mécanisme de la régulation des organes de la vie végétative et de la vie de relation. *Ann. endocr.*, **4**, 1, 1943 et **4**, 69, 1943.
321. DARON (G. H.). — L'aspect des artérioles de la muqueuse utérine du *Macacus rhesus*. *Am. J. anat.*, **58**, 349, 1936.
322. DAUPEAU (J.). — Contribution à l'étude des métrites déciduiformes. *Thèse Paris*, 1930.
323. DUCSET (M.) et FERRIER (M.). — Méthodes électriques nouvelles pour l'exploration fonctionnelle du système endocrinien. *Bull. Soc. fr. électr. et rad.*, **44**, 406, 1935.
324. DAVID (K.), FREUD (J.) et JONGH (J. E. DE). — La réaction fibro-musculaire provoquée dans l'utérus de la lapine au moyen d'injections répétées d'œstrone. *Bioch. J.*, **28**, 1360, 1934.
325. DAVIS (E.) et KOFF (A. K.). — Ovulation expérimentale chez la femme. *A. J. O. G.*, **36**, 183, 1938.
326. DAVIS (C. D.), HAMBLEN (E. C.), CUYLER (W. K.) et BAPTIST (M.). — Thérapeutique progestinique et métabolisme de la progestérone dans les avortements. *J. of clin. endocr.*, **2**, 377, 1942.
327. DAWSON (R. F.) et ROBSON (J. M.). — Actions pharmacologiques du diéthylstilbestrol et autres substances œstrogènes et non œstrogènes. *J. of phys.*, **95**, 420, 1939.
328. DEAN (A. L.), WOODARD (H. C.) et TWOMBLY (G. M.). — Traitement endocrinien du cancer de la prostate. *J. of Urology*, **49**, 108, 1943.
329. DEANESLEY (R.) et PARKES (A. S.). — Expériences sur l'administration d'hormones par l'implantation sous-cutanée de comprimés. *Lancet*, **2**, 606, 1938.
330. DEANESLEY (R.) et PARKES (A. S.). — Dépôt de matières protéiques dans les inclusions hormonales. *Lancet*, **2**, 500, 1943.
331. DEBENEDETTI (R.). — Fibromes utérins et tumeurs ovariennes. *Thèse Lyon*, 1924-25.
332. DEBOVE (M.) et FLAMANT (A.). — Recherches expérimentales sur l'hystérie (Anorexie, inanition, boulimie, anurie). *Soc. méd. Hôp.*, **2**, 299, 1885.
333. DECLÉTY (J.). — Sur un cas de gynecomastie unilatérale consécutive à un traumatisme des bourses. *Thèse Paris*, 1919.
334. DECOURT (J.). — Pathologie du système nerveux de la vie végétative. *E. M. C. syst. végét.*, **13**, 501, 1937.
335. DECOURT (J.). — Aménorrhées pithiatiques curables par persuasion. *Soc. méd. Hôp.*, **60**, 34, 1944.
336. DEELMAN (N. T.). — *Histopathologie de la muqueuse utérine*. Thieme, Leipzig, 1933.

337. DELANNOY (E.). — Endométriomes, diagnostic opératoire et traitement. *48^e Congrès fr. Chir.*, octobre 1939.
338. DEPAUL (J.) et GUENIOT (A.). — Art. Menstruation in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*. DECHAMBRE, 1847.
339. DEROT (M.) et MASCHAS (H.). — Hématémèse supplémentaire des règles chez une hyperfolliculinaire. *Soc. méd. Hôp.*, **57**, 428, 1941.
340. DESAUX (A.). — A propos de la communication de M. Garnier sur l'eczéma hormonal folliculino-lutéinique. *Bull. Soc. derm. syph.*, **49**, 627, 1939.
341. DESAUX (A.). — Les réactions cutanées satellites du syndrome clinique d'hyperfolliculinisme. *Arch. hospit.*, **5**, 307, 1939.
342. DESCLIN (L.). — Action de fortes doses de folliculine sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat blanc. *C. R. Soc. biol.*, **120**, 526, 1935.
343. DESFOSSES (M.). — Muqueuse utérine et fibromes. *Thèse Paris*, 1944.
344. DESMAREST (E.). — L'hormone mâle en gynécologie. *Journées gyn. Bordeaux*, 13-14 mars 1943 in *Rev. fr. Gyn.*, **38**, 173, 1943.
345. DESMAREST (E.) et CAPITAIN (M^{me} G.). — Le traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *Presse Médicale*, **45**, 777, 1937.
346. DESMAREST (E.) et CAPITAIN (M^{me} G.). — De la valeur du traitement par la testostérone dans les ménométrorragies et dans les troubles de la ménopause. *Presse Médicale*, **51**, 1031, 1939.
347. DEULOFE (V.) et FERRARI (J.). — Isolement de l'x-folliculine dans l'urine de cheval. *C. R. Soc. biol.*, **118**, 588, 1935.
348. DEVRAIGNE (L.). — Les causes de la stérilité conjugale. *Rev. méd. fr.*, **15**, 851, 1934.
349. DIAMANT-BERGER (L.). — Folliculine et cancer. *Bull. méd.*, **7**, 107, 1936.
350. DINGEMANSE (E.), FREUD (J.), JONG (J. E. DE) et LAQUEUR (E.). — Sur l'obtention de grandes quantités d'hormones génitales dans le sang des cancéreux (hommes). *A. gyn.*, **141**, 225, 1930.
351. DINGEMANSE (E.) et LAQUEUR (E.). — L'existence de la menformone dans le règne animal et le règne végétal dans des circonstances différentes. Contribution à l'activité vitale de la menformone. *A. neerl. physiol.*, **14**, 271, 1928.
352. DIXON (T. F.). — L'influence des hormones ovariennes et antéhypophysaires sur le métabolisme du calcium. *Bioch. J.*, **27**, 449, 1933.
353. DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA (N.) et ZEPHIROFF (P.). — La surrénale dans les lignées de souris à potentialité cancérogène différente. *C. R. Soc. biol.*, **128**, 971, 1938.
354. DODDS (E. C.). — Relations entre le cancer et les substances œstrogènes. *A. J. O. G.*, **30**, 301, 1935.
355. DODDS (E. C.). — Les glandes sexuelles : anatomie, physiologie, biologie. *Brit. med. J.*, **2**, 163, 1937.
356. DODDS (E. C.). — Expérimentations sur la synthèse des agents œstrogéniques. *Journées méd. Paris*, p. 792. Baillière, 1937.
357. DODDS (E. C.), LAWSON (W.) et NOBLE (R.). — Effets biologiques d'une substance synthétique 4 : 4' dihydroxy : B diéthylstilbène. *Lancet*, **1**, 1389, 1938.
358. DODDS (E. C.), DEANESLY (R.), CARIDROIT (F.) et PARKES (A. S.). — *Les propriétés des hormones sexuelles*. Hermann, Paris, 1938.
359. DOISY (E. A.), CURTIS (J. M.) et COLLIER (W. D.). — Effets de la folliculine sur le développement de l'ovaire du rat. *Pr. soc. Exp. biol. méd.*, **28**, 885, 1931.
360. DOISY (E. A.) et THAYER (S. A.). — La préparation du theelol. *J. biol. chem.*, **91**, 641, 1931.
361. DOISY (E. A.), VELER (C. D.) et THAYER (S.). — Préparation d'une hormone ovarienne cristallisée à partir de l'urine de femme enceinte. *J. biol. chem.*, **86**, 499, 1930.

362. DOLERIS (J. A.). — *Métrites et fausses métrites*. Maloine, Paris, 1902.
363. DOLERIS (J. A.). — Troubles non inflammatoires de l'utérus dans les lésions des annexes (fausses métrites). *Arch. obst. gyn.*, Paris, **8**, 524, 1893.
364. DOLERIS (J. A.). — Ovarite chronique. Influence de l'état constitutionnel in *Etudes de gynécologie de DOLERIS (J. A.), PETIT-DUTAILLIS (P.) et ROULAND (H.)*. Paris, Vigot, 1926.
365. DONNET (V.). — Au sujet de l'antoganisme folliculine-posthypophyse. *C. R. Soc. biol.*, **121**, 65, 1936.
366. DONNET (V.). — Le cycle génital. *Mars. méd.*, **80**, 149, 1943.
367. DONNET (V.). — Aperçu clinique sur les troubles fonctionnels ovariens. *Mars. méd.*, **80**, 175, 1943.
368. DONNET (V.). — Considérations sur la thérapeutique endocrinienne gynécologique. *Mars. méd.*, **80**, 186, 1943.
369. DOREMAN (R. I.) et HAMILTON (J. B.). — Excrétion urinaire de substances œstrogènes après administration de propionate de testostérone. *Endocr.*, **25**, 33, 1939.
370. DOUAY (E.). — Quelques applications du propionate de testostérone en gynécologie. *C. R. Soc. fr. gyn.*, **8**, 163, 1938.
371. DOUAY (E.). — Métrites hyperplasiques d'origine hormonale. *E. M. C. gyn.*, 391-398, p. 7, 1938.
372. DOUAY (E.). — La testostérone en gynécologie. *Quest. gyn. act.*, **1**, 30, 1942.
373. DOUAY (E.). — Autogreffes ovariennes. Utilisation pratique. *Rev. fr. gyn.*, **5**, 152, 1943.
374. DOUGAL (D.). — Remarques sur l'endométriome et l'endométriome. *Brit. med. J.*, **2**, 929, 1931.
375. DOUGAL (D.). — L'endométriome, problème clinique et pathologique. *Edinburgh med. J.*, **45**, 61, 1938.
376. DREYFUS (G.). — De l'insuffisance ovarienne à l'hyperfolliculine. *Monde méd.*, **47**, 676, 1937.
377. DREYFUS (G.). — Opothérapie lutéinique et folliculinothérapie massive (hypophysio-freinatrice) de certains troubles post-ménopausiques. *Monde méd.*, **48**, 697, 1938.
378. DREYFUS (G.). — La ménopause et son traitement hormonal. *Presse Médicale*, **3**, 32, 1939.
379. DREYFUS (G.), MATIVAT (A.) et WIMPFEN (A.). — Syndrome hyperfolliculinique. *Soc. méd. hôp.*, **52**, 1234, 1936.
380. DREYFUS (G.) et RYMER (M.). — Sur l'opothérapie mammaire. *Ann. endocr.*, **1**, 408, 1939-1940.
381. DRIESSEN (L. F.). — Endométrite, suite d'une menstruation anormale et cause d'hémorragies profuses. *Z. gyn.*, **38**, 618, 1914.
382. DRUCKREY (H.). — Hormones et cancer. *Münch. med. Woch.*, **48**, 1937, 1935.
383. DUBREUIL (G.). — Follicules plissés à parois hyperplasiées de l'ovaire féminin (follicules rompus sans lutéinisation). *C. R. Soc. biol.*, **135**, 585, 1941.
384. DUBREUIL (G.). — Les cycles dits « anovulaires » et les follicules plissés de l'ovaire féminin. *Ann. end.*, **5**, 136, 1944.
385. DUBREUIL (G.), MASSE (L.) et DEMANGE (M.). — Fibromes et dosages hormonaux. *R. F. G.*, **8**, 298, 1944.
386. DUPAIGNE (M.). — Étude morphologique et histologique de l'ovaire (portant sur 267 cas dont 106 provenant de fibromateuses). *Thèse Paris*, 1944.
387. DURET (A.). — La tuberculose de la femme. *Thèse Paris*, 1941.
388. DUVERGEY (H.). — Des dilatations pyélo-urétérales d'origine dynamique. *Thèse Bordeaux*, 1936-1937.
389. DUVOIR (M.), POLLET (L.) et CACHIN (M.). — Diabète insipide suivi de diabète sucré avec coma. Influence des grossesses sur la polyurie. Traitement par la folliculine. *Soc. méd. Hôp.*, **48**, 1444, 1932.

390. ELDEN (C. A.). — Contenu en œstrine et progestine du corps jaune de la truie. *Proc. soc. exp. biol.*, **32**, 515, 1934.
391. ELEK (L.). — Influence hormonale sur la régulation de la glycémie. *Z. exp. med.*, **85**, 227, 1932.
392. EMMET (Th. A.). — *La pratique des maladies des femmes*. Paris, 1879.
393. ENGEL (P.). — La folliculinémie de la souris mâle porteuse de cancer. *Z. Krebsf.*, **34**, 658, 1931.
394. ENGEL (P.). — Recherches sur les actions de l'épiphyse, *Z. exp. med.*, **93**, 69, 1934.
395. ENGELHART (E.). — Production d'une prolifération de la muqueuse utérine chez la femme castrée par une substance œstrogène synthétique. *W. klin. Woch.*, **51**, 1356, 1938.
396. ENGLE (E. T.). — Grossesse consécutive à la superovulation chez la souris. *Proc. soc. exp. med.*, **25**, 84, 1927.
397. ENGLE (E. T.). — Les effets de transplants d'antéhypophyse de rats ovariectomisés sur des animaux impubères. *Am. J. physiol.*, **88**, 401, 1929.
398. ENGLE (E. T.). — Les relations hypophyso-ovariennes et le problème de la puberté précoce. *Endocr.*, **15**, 406, 1931.
399. ENGLE (E. T.) et SMITH (P. E.). — Modifications utérines obtenues chez le singe femelle avec des administrations prolongées d'œstrine, notamment en ce qui concerne le col utérin. *Anat. rec.*, **61**, 474, 1935.
400. ENGLE (E. T.) et SMITH (P. E.). — Actions de la testostérone sur l'endomètre du singe et sur les hémorragies utérines. *Endocr.*, **25**, 1, 1939.
401. ENGLE (E. T.), KRAKOWER (G.) et HAAGENSEN (C. D.). — Administration d'œstrogène à des singes femelles âgées sans apparition de tumeurs. *Cancer Res.*, **3**, 858, 1943.
402. ESCH (P.). — Hormonothérapie par voie intramusculaire dans les hémorragies de la gravidité. *Z. gyn.*, **54**, 19, 1930.
403. EUFINGER (H.). — L'influence de la stabilité colloïdale du plasma au cours du cycle menstruel. *Monat. Geb.*, **74**, 139, 1926.
404. EUFINGER (H.) et GOLDNER (M.). — Les variations de la structure du sérum pendant le cycle menstruel. *Monat. Geb.*, **73**, 62, 1926.
405. EUFINGER (H.) et SPIEGLER (R.). — De l'influence du cycle menstruel sur les variations du mouvement de l'eau. *A. gyn.*, **135**, 223, 1928.
406. EULER (VON H.). — Hormones et vitamines. *Journées méd. Paris*, p. 796. Baillière, 1937.
407. EVANS (H. M.) et LONG (J. A.). — Les effets de la thyroïdectomie sur le cycle du rat. *Anat. rec.*, **21**, 61, 1921.
408. EVANS (H. M.) et LONG (A. J.). — Les effets de l'antéhypophyse administrée par voie intrapéritonéale sur la croissance, la maturité et le cycle sexuel du rat. *Anat. rec.*, **21**, 62, 1921.
409. EVANS (H.) et SIMPSON (M.). — Antagonisme entre l'hormone de croissance et l'hormone gonadotrope de l'antéhypophyse. *J. A. M. A.*, **91**, 1337, 1928.
410. EVANS (H. M.) et SIMPSON (M. E.). — Comparaison entre l'activité d'implants antéhypophysaires d'animaux normaux et castrés sur la stimulation d'ovaires impubères. *Am. J. physiol.*, **89**, 371, 1929.
411. EVANS (H.), SIMPSON (M.) et AUSTIN (P. R.). — Augmentation du pouvoir gonadotrope par un extrait hypophysaire combiné à du prolân. *J. exp. med.*, **57**, 897, 1933.
412. EWEN (MAC C. S.), SELYE (H.), COLLIP (J. B.). — Action de l'administration prolongée de folliculine sur le rat. *Lancet*, **1**, 775, 1936.
413. EWING (J.). — *Maladies néoplasiques*. Ed. 3. Philadelphie, 1928. Saunders, p. 597.
414. FAIRLIE (M.). — Hormones ovariennes et hypophyse. *Brit. med. J.*, **1**, 533, 1935.
415. FALLS (FR. H.), LACKNER (J. E.) et KROHN (L.). — Action de la progestine

- et des substances œstrogènes sur les contractions de l'utérus humain. *J. A. M. A.*, **106**, 271, 1936.
416. FANA (C.). — Recherches expérimentales sur la fonction endocrinienne de la glande mammaire. *Fol. gin.*, **25**, 449, 1938.
417. FEE (A.), MARRIAN (G. F.) et PARKES (A. S.). — Signification de la présence de folliculine dans l'urine du mâle. *J. physiol.*, **67**, 377, 1929.
418. FELLNER (O. O.). — Cancer, ovaires et placenta. *A. gyn.*, **124**, 771, 1925.
419. FELLNER (O. O.). — Action des hormones féminines sur l'œuf. *Med. klin.*, **23**, 1473, 1927.
420. FELLNER (O. O.). — « Schollenbildung », rut et menstruation. *A. gyn.*, **148**, 287, 1932.
421. FELS (E.) et FRÄNKEL (L.). — Corps jaune et hormones sexuelles. *Z. exp. med.*, **68**, 172, 1929.
422. FELS (K.), SLOTTA (K. H.) et RUSCHIG (H.). — Isolement de l'hormone du corps jaune. *Klin. Woch.*, **13**, 1207, 1934.
423. FERGUSON (R. S.). — Physiologie pathologique du tératome du testicule. *J. A. M. A.*, **101**, 1933, 1933.
424. FERIN (J.). — Contribution à l'étude du mécanisme de l'action de la testostérone chez la femme, l'effet de la testostérone sur l'endomètre de la femme ovariectomisée. *Ann. endocr.*, **3**, 243, 1942.
425. FERIN (J.). — L'hormonothérapie paradoxale par voie perlinguale en gynécologie. *Ann. endocr.*, **3**, 246, 1942.
426. FERIN (J.). — Contribution à l'étude du déterminisme hormonal des aspects endométriaux, la morphologie de l'endomètre de la femme ovariectomisée soumise à des cures œstrogènes de durée égale et d'intensité croissante. *Ann. endocr.*, **4**, 56, 1943.
427. FERIN (J.). — Sur l'antagonisme entre les substances œstrogènes et androgènes chez la femme. *Ann. endocr.*, **4**, 195, 1943.
428. FERIN (J.). — Production expérimentale d'une dysménorrhée à déterminisme expérimental chez une femme ovariectomisée. *Ann. endocr.*, **4**, 261, 1943.
429. FERIN (J.). — Les critères endométriaux de l'action progestinique. Étude critique chez la femme ovariectomisée. *Ann. endocr.*, **5**, 133, 1944.
430. FERRIER (M.). — Influence de la d'Arsonvalisation endocrinienne sur la laxité ligamentaire et sa mise en évidence par le redressement des pieds plats. *Bull. Soc. fr. électr. rad.*, **44**, 353, 1933.
431. FERRIER (M.). — Variations de la voûte plantaire au cours du cycle menstruel. *Bull. Soc. fr. électr. rad.*, **46**, 204, 1937.
432. FERRIER (M.). — Traitement des arrêts de croissance par la dihydrofolliculine. *Soc. théor.*, 9 décembre 1942.
433. FERRIER (M.) et ARRAUD (J.). — Étude de la laxité ligamentaire et de la tonicité gastrique au cours du cycle menstruel. *Bull. Soc. fr. électr. rad.*, **47**, 235, 1938.
434. FERRIER (M.) et CARBONNIER (M.). — L'hyperfolliculinisme, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. *La Clinique*, **34**, 287, 1938 (A et 13 décembre) ; **34** 7, 1939 (janvier A) ; **34**, 19, 1939 (janvier B).
435. FERRIER (M.) et DAUSSET (M.). — La d'Arsonvalisation mammaire à faible intensité, son action sur le système endocrinien. *Bull. Soc. fr. électr. et rad.*, **44**, 166, 1935.
436. FERRIER (M.) et GÉRARD (L.). — Folliculinémie et folliculinurie. *Concours méd.*, **59**, 545, 1937.
437. FEVOLD (H. L.), HUSAW (F. L.) et GREP (R.). — Effets de l'œstrine sur l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. J. phys.*, **114**, 308, 1936.
438. FEY (B.) et LACOUR (M.). — Incontinence d'urine endocrinienne. *J. urol.*, **49**, 327, 1941.
439. FIEHRER (A.). — Sur l'action du venin de crapaud dans les hémorragies utérines. *Arch. hosp.*, **17**, 315, 1940.

440. FIESSINGER (N.). — *Physiopathologie des syndromes endocriniens*. Masson, Paris, 1933.
441. FIESSINGER (N.). — *Les déficiences hormonales et vitaminiques*. Masson, Paris, 1942.
442. FINKLER (R. S.). — Pseudo-hermaphroditisme ; excrétion de glycuronate de prégnañdiol. *J. clin. endocr.*, **4**, 451, 1941.
443. FIRYCH (S.). — Congestion mammaire douloureuse prémenstruelle et son traitement par la testostérone. *Thèse Nancy*, 1938-1939.
444. FISCHER (R.). — Les hormones sexuelles de la femme. *Med. Welt.*, **13**, 438, 1936.
445. FISCHER (A.) et ENGEL (N.). — La régulation automatique des fonctions hypophysaires. *Journées méd. Paris*, p. 90. Baillière, 1937.
446. FLUHMANN (C. F.). — Hormones antéhypophysaires dans le sang des femmes avec insuffisance ovarienne. *J. A. M. A.*, **93**, 672, 1929.
447. FLUHMANN (C. F.). — L'endomètre dans les hémorragies utérines idiopathiques. *J. A. M. A.*, **93**, 1136, 1929.
448. FLUHMANN (C. F.). — Pathogénie de l'hyperplasie de l'endomètre. *Surg. gyn. obst.*, **52**, 1034, 1931.
449. FLUHMANN (C. F.). — Nouvelle méthode de recherche de la folliculine dans le sang de la femme. *Endocr.*, **11**, 705, 1934.
450. FLUHMANN (C. F.). — Théorie de la menstruation par la privation d'œstrine. *Endocr.*, **20**, 318, 1936.
451. FLUHMANN (C. F.). — *Troubles menstruels. Pathologie ; diagnostic et traitement*. W. B. Saunders & Co, Philadelphie, 1939.
452. FOBE (H.). — Endométriome exocervical évoluant au cours d'une grossesse. *Société belge de Gyn. et Obst.*, déc. 1939.
453. FOGES (A.). — Sur les rapports physiologiques entre les glandes génitales et mammaires. *Z. physiol.*, **49**, 233, 1905.
454. FORGUE (E.) et MASSABEAU (G.). — L'ovaire à petits kystes. *Rev. gyn. et ch. abd.*, **14**, 209, 1910.
455. FORGUE (E.) et MASSABEAU (G.). — Les métrorragies de la ménopause. Métrorragies d'origine ovarienne. *Presse Médicale*, **20**, 793, 1912.
456. FOSS (G. L.). — Action du propionate de testostérone sur la femme. *Lancet*, **1**, 992, 1938.
457. FOSS (G. L.). — Absorption percutanée de l'hormone mâle. *Lancet*, **2**, 1284, 1938.
458. FOSS (G. L.). — Administration clinique des androgènes. *Lancet*, **1**, 502, 1939.
459. FOSTER (R. C.) et THORNTON (M. J.). — Opothérapie thyroïdienne dans le traitement des troubles menstruels. *Endocr.*, **24**, 383, 1939.
460. FOURNIER (M.), BERTOLINI, MORATO MARANO et BRUNO. — Action dépilatoire d'une pommade à la folliculine dans un cas d'hypertrichose. *Gaz. Hôp.*, **75**, 1273, 1935.
461. FRENKEL (L.). — La fonction du corps jaune. *A. gyn.*, **68**, 438, 1903.
462. FRENKEL (L.). — Nouvelles expérimentations sur la fonction du corps jaune. *A. gyn.*, **61**, 705, 1910.
463. FRENKEL (L.). — Les fibro-myomes de l'utérus dans leurs rapports avec la fertilité et la stérilité. *Monat. Geb.*, **2**, 477, 1898.
464. FRANÇILLON (M.). — Essai sur la puberté chez la femme. Étude de psychophysiologie féminine. *Thèse Paris*, 1906, n° 166.
465. FRANK (R. T.). — *Le rôle des hormones sexuelles de la femme*. Springfield Co, Thomas, 1929.
466. FRANK (R. T.). — Le rôle de l'hormone sexuelle femelle. *J. A. M. A.*, **97**, 1852, 1931.
467. FRANK (R. T.). — La cause hormonale de la tension pré-menstruelle. *Arch. neur. psych.*, **26**, 1053, 1931.

468. FRANK (R. T.). — Test suggestif dans le cancer de la cortico-surrénale. *Proc. soc. exp. med.*, **31**, 1204, 1934.
469. FRANK (R. T.). — Facteurs sexuels endocriniens dans le sang et dans l'urine, chez le sujet normal et pathologique. *J. A. M. A.*, **104**, 1991, 1935.
470. FRANK (R. T.). — Les causes hormonales de la tension pré-menstruelle. *Arch. neur. psych.*, **26**, 1053, 1931.
471. FRANK (R. T.). — Les hormones sexuelles. Leur signification et leur usage pratique. *J. A. M. A.*, **114**, 1504, 1940.
472. FRANK (S.). — « Hyperplasia irregularis glandularis endometrii ». *Hospitalsid*, **74**, 573, 1931.
473. FRANK (R. T.) et GOLDBERGER (M. A.). — Les hormones sexuelles de la femme. *J. A. M. A.*, **90**, 376, 1928.
474. FRANK (R. T.), GOLDBERGER (M. A.) et SALMON (U. J.). — Substances œstrogènes dans le sang et dans l'urine après la castration et la ménopause. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **33**, 615, 1933-1936.
475. FRANK (R. T.), GOLDBERGER (M. A.), SALMON (V. J.) et FRIEDMAN (R.). — Signification de l'existence de substances œstrogènes dans les tumeurs et tissus de la femme. *Pr. soc. exp. biol.*, **32**, 1665, 1935.
476. FRANKL (O.). — A propos de la pathologie des fibromes avec ovaires adénokystiques. *A. gyn.*, **131**, 325, 1927.
477. FRANKL (O.). — Hyperplasie endométriale d'origine pituitaire. Remarques sur l'article de J. HOFBAUER. *Z. gyn.*, **55**, 68, 1931.
478. FRANKL (O.). — Adénomyomes et endométrïomes. *Z. geb.*, **115**, 1, 1937.
479. FRANKL (O.) et KLAFTEN (E.). — Sur les fibromes avec ovaires adénokystiques. *Z. gyn.*, **58**, 2636, 1934.
480. FREDERIKSON (H.). — Facteurs endocriniens intervenant dans le développement et la fonction de la glande mammaire de la lapine. *Act. O. gyn. Scand.*, **19**, 167, 1939, suppl. 1.
481. FREI (W.) et EMERSON (M. A.). — La calcémie chez le bœuf et ses rapports avec l'appareil génital. *Bioch. Z.*, **226**, 335, 1930.
482. FREUD (J.). — La teneur en folliculine des sujets atteints de cancer. *A. néerl. Physiol.*, **15**, 473, 1930.
483. FRIEDGOOD (H. B.) et PISCUS (G.). — Études sur les conditions d'activité des glandes endocrines. XXX. Le contrôle nerveux de l'antéhypophyse prouvé par l'ovulation consécutive à la stimulation du sympathique cervical. *Endocr.*, **19**, 710, 1935.
484. FRIEDLANDER (M.), LASKEY (N.) et SILBERT (S.). — Effets de la substance œstrogène sur le volume du sang. *Endocr.*, **20**, 329, 1936.
485. FROHNWIESER (K.). — Progestéronethérapie dans la maladie des avortements habituels. *Münch. med. Woch.*, **87**, 29, 1940.
486. FURUHJELM (M.). — Relations entre les sommets de l'excrétion de substances œstrogènes et les phases du cycle endométrial chez les femmes saines. *Act. obst. gyn. Scand.*, **22**, 221, 1942.
487. GABENSKA (I.). — Diathermie hypophysaire à faible intensité. Ses répercussions sur certaines affections gynécologiques. *Thèse Paris*, 1933.
488. GARCIA et TISNE. — Endométrïome et grossesse tubaire. *Soc. chil. obst. gyn.*, 12 sept. 1939.
489. GARDNER (W. U.), ALLEN (E.), SMITH (G. M.) et STRONG (L. C.). — Cancer du col chez des souris traitées par des substances œstrogènes. *J. A. M. A.*, **110**, 1182, 1938.
490. GARDNER (W. U.), SMITH (G. M.), STRONG (L. C.) et ALLEN (E.). — Production de tumeurs expérimentales chez la souris par des substances œstrogènes. *J. A. M. A.*, **107**, 636, 1936.
491. GARDNER (W. U.), STRONG (L. C.) et SMITH (G. M.). — Observation d'une tumeur primitive de l'hypophyse, de l'ovaire et de la glande mammaire chez la souris. *Am. J. Cancer*, **26**, 541, 1936.

492. GARNIER (G.). — L'importance des hormones génitales dans l'étiologie et le traitement de certaines dermatoses. *Presse Médicale*, **31**, 417, 1942.
493. GATÉ (J.) et ROUSSET (J.). — Œdème cataménial récidivant de la face, d'origine dysendocrinienne chez une hérédo-syphilitique. *Soc. méd. Hôp.*, **52**, 1566, 1923.
494. GEFFROY (PAULE). — L'asthme hormono-sexuel. *Thèse Paris*, 1941.
495. GEIST (S. H.) et SALMON (U. J.). — Les œstrogènes sont-ils cancérogènes chez la femme ? Effets de l'administration prolongée d'œstrogène sur la muqueuse utérine et vaginale de la femme. *A. J. O. G.*, **41**, 29, 1941.
496. GEIST (S. H.) et SALMON (U. J.). — Les androgènes en thérapeutique gynécologique. *J. A. M. A.*, **117**, 2207, 1941.
497. GEIST (S. H.), SALMON (N.) et GAINES (J. A.). — Le propionate de testostérone dans les hémorragies utérines. *Endocr.*, **23**, 783, 1938.
498. GENEL (SUNE). — L'excrétion œstrogène au cours du cycle menstruel normal. *Act. obst. gyn. Scand.*, **23**, 117, 1943.
499. GENNES (L. DE). — Les obésités endocriniennes. *Internat de Paris*, **94**, 77, 1938.
500. GENNES (L. DE). — Le syndrome hyperfolliculinique. *Journ. méd.*, **110**, 241, 1939.
501. GENNES (L. DE). — Le tractus endocrinien et ses corrélations hormonales et nerveuses. *Bull. Soc. méd.*, **143**, 198, 1939-1940.
502. GENNES (L. DE). — Les glandes endocrines. *Cours à la Faculté de Médecine*, 1942-1943.
503. GENNES (L. DE). — Le traitement des insuffisances endocriniennes par les implants sous-cutanés de comprimés d'hormone. *Ann. endocr.*, **5**, 31, 1944.
504. GENNES (L. DE) et MAHOUEAU (D.). — Hyperfolliculinie. *Les fiches de pratique méd.* (fichier Desfour), juillet 1939.
505. GENNES (L. DE) et WALLET (M.). — Le syndrome d'hyperfolliculinie. *Rev. fr. gyn.*, **8**, 287, 1944.
- 505 bis. GENNES (L. DE) et WALLET (M.). — L'hyperfolliculinie. *J. Med. Chir.*, **116**, 1, 1945.
506. GENNES (L. DE) et WALLET (M.). — Les engraissements paradoxaux par rétention d'eau. *Soc. endocr.*, 22 mars 1945 et *Sem. Hôp. Paris*, **21**, 686, 1945.
507. GEORGI (F.) et FELS (E.). — Folliculinurie chez une femme schizophrénique. *Z. Neur. psych.*, **147**, 746, 1933.
508. GESCHICKTER (C. F.) et BYRNES (E. W.). — Facteurs influençant le développement et le temps de latence dans l'apparition du cancer mammaire du rat, en réponse à l'administration de substances œstrogènes. *Arch. path.*, **33**, 334, 1942.
509. GESCHICKTER (C. F.), LEWIS (D.) et HARTMANN (C. G.). — Tumeurs du sein et folliculine. *Am. J. canc.*, **21**, 828, 1934.
510. GESSLER (C.). — Influence de la folliculine sur le métabolisme basal. *Arch. int. pharmac. et Thé.*, **54**, 263, 1936.
511. GIERBAKE (E.). — L'état et le fonctionnement des glandes endocrines et la stérilité provoquée par la carence en vitamine E. *A. gyn.*, **161**, 128, 1936.
512. GIRARD (A.). — La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **15**, 562, 1933 et *Journées méd. Paris*, p. 320, Baillière, 1937.
513. GIROUD (A.), DESCLAUX (P.), MARTINET (M.) et PIAT (J.). — Sur l'action androgène de la désoxycorticostérone. *Ann. endocr.*, **5**, 191, 1944.
514. GIROUD (A.), KFOURI (Ph.) et MARTINET (M.). — Thyroïde et fonction mélanophorique hypophysaire. *Soc. biol.*, 12 février 1944.
515. GLEAVE (H. H.). — Sur la croissance des transplants endométriaux chez la lapine. *J. path. and Bact.*, **33**, 675, 1939.
516. GLOUX (E.). — Dosages et traitements hormonaux dans les troubles médicaux périodiques liés aux troubles des règles. *Thèse Paris*, 1942.

517. GOECKE (H.). — Les manifestations cliniques dans l'hyperplasie glandulaire kystique. *Z. gyn.*, **59**, 787, 1935.
518. GOMEZ (ET.) et TURNER (C. W.). — Non-efficacité de l'hormone œstrogène sur la glande mammaire d'un cobaye hypophysectomisé. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **34**, 320, 1936.
519. GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la souris. *Bull. An. Canc.*, **49**, 527, 1930.
520. GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Production de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine. *C. R. Soc. biol.*, **403**, 327, 1930.
521. GOSTIMOROVIC (D.) et KRAEMER (G. O.). — Recherches sur la stérilité hormonale temporaire. *Z. gyn.*, **56**, 2892, 1932.
522. GOTTSCHALK (F.). — *Le cancer de l'utérus*. Munich, 1876.
523. GRAVES (W. P.). — Quelques observations concernant l'étiologie des hémorragies utérines fonctionnelles. *A. J. O. G.*, **20**, 300, 1930.
524. GRAVINESE (LA N.). — Spasmes du tube digestif dans l'ovarite scléro-kystique. *Gyn. obst.*, **22**, 8, 1930.
525. GREENBLATT (R. B.). — Molimen cataménial accentué avec hypermenorrhée ; amélioration par le propionate de testostérone. *J. A. M. A.*, **115**, 120, 1940.
526. GREENHILL (E. P.) et FREED (S. C.). — Virilisme chez des femmes, causé par des androgènes donnés pour troubles des règles. *J. A. M. A.*, **112**, 1573, 1939.
527. GREENHILL (E. P.) et FREED (S. C.). — Études sur les androgènes dans le traitement des troubles gynécologiques. *A. J. O. G.*, **39**, 636, 1940.
528. GRENET (H.). — Études sur la puberté. *Sem. Hôp. Paris*, **12**, 547, 1936.
529. GREPI (E.) et PARINO (A.). — Pléthore sanguine, acidose et diurèse par l'adrénalino-réaction (Remarques chez l'homme). *Z. ges. exp. med.*, **80**, 141, 1931.
530. GREVELINCK (E.). — Des fièvres ovariennes. *Thèse Paris*, 1938.
531. GRICOUROFF (G.). — Endométriase : signes cliniques et théories pathogéniques. *Paris méd.*, **27**, 249, 1937.
532. GROS (G.). — Contribution à l'endocrinologie sexuelle. Le cycle génital de la chatte. *Thèse Alger*, 1936.
533. GRUMBRECHT (P.). — Altérations morphologiques de l'hypophyse de la thyroïde, de l'ovaire et de l'utérus par apport prolongé de grosses doses de folliculine (*Progynonoleosum B*) chez la rate. *A. gyn.*, **161**, 288, 1936.
534. GSELL-BUSSE (M. A.). — Hormone œstrogène dans la bile. *A. exp. path.*, **139**, 328, 1929.
535. GUEISSAZ (M. E.). — Rapport au XI^e Congrès de Gynécologie. Lausanne, 1939.
536. GUIGNIER (M^{lle}). — Sur la pathogénie des ovaires scléro-kystiques et des kystes germinatifs de l'ovaire. *Thèse Paris*, 1925.
537. GUSSEROW (A.). — Le cancer de l'utérus. *Sammlung klin. vortr. in verbindung mit deut. klin.*, n° 18. Leipzig, 1871.
538. GYE (W. E.) et PURDY (W. J.). — *Cause du cancer*. Cassel and Co, Londres, 1931.
539. HABERLANDT (L.). — La stérilité hormonale chez la femelle. *Wien. klin. Woch.*, **41**, 553, 1928.
540. HABERLANDT (L.). — La stérilité hormonale chez la femelle. *Münch. med. Wochr.*, **77**, 2064, 1930.
541. HAKIM-GED (L.). — Métrorragies fonctionnelles préménopausiques. Dosages et traitement hormonaux. *Thèse Paris*, 1943.
542. HALBAN (J.). — De l'influence des ovaires sur le développement du tractus génital. *Monat. geb.*, **12**, 496, 1900.
543. HAMBLÉN (E. C.). — Syndrome de dermatose pré-menstruelle, de dysménor-

- rhée, de maux de tête pré-menstruels et d'une excrétion accrue dans les urines de prégnandioli, glucuronide de sodium. *Endocr.*, **24**, 269, 1939.
544. HAMBLIN (E. C.), ROSS (R. A.), CUYLER (W. K.), BAPTIST (M.) et ASHLET (C.). — Études sur le métabolisme des androgènes chez la femme. *Endocr.*, **25**, 491, 1939.
545. HAMBURGER (M.). — Fièvres ovariennes. *Presse Médicale*, **45**, 134, 1937.
546. HAMBURGER (M.) et COURTIN (R.). — Syndrome psychique et infundibulaire par hyperfolliculinie. *Presse Médicale*, **47**, 501, 1939.
547. HAMMAR (J. A.). — Sur la non-existence d'un âge d'involution du thymus. *Endocr.*, **2**, 18, 1927.
548. HARDE (E.), HENRI (P.) et BATIER (J.). — Recherche de la folliculine dans les urines des cancéreux. *C. R. Soc. biol.*, **100**, 491, 1929.
549. HARDE (E.), HENRI (P.) et BATIER (J.). — Quelques observations sur la folliculine et l'antépituirine dans leurs rapports avec les tumeurs. *Ann. Past.*, **43**, 1046, 1929.
550. HARRISON (H. E.), DARROW (D. C.) et YANNETT (H.). — La teneur totale en électrolytes de l'animal et ses rapports probables avec la répartition de l'eau dans l'organisme. *J. biol. chem.*, **113**, 316, 1936.
551. HARTMANN (C.), FIROR (W. M.) et GEILING (E. M.). — Antéhypophyse et menstruation. *Am. J. phys.*, **95**, 362, 1930.
552. HAYDON (G. B.). — Étude de 369 cas d'endométriase. *A. J. O. G.*, **43**, 704, 1942.
553. HEANEY (N. S.). — Douleur intermenstruelle périodique. *Surg. gyn. obst.*, **11**, 361, 1910.
554. HECKEL (F.). — *Grandes et petites obésités*. Paris, Masson, 1941.
555. HECKEL (F.). — *Maigrir. Pourquoi ? Comment ?* Paris, Maloine, 2^e éd., 1939.
556. HECKEL (N. J.) et KRETSCHMER (H. L.). — Carcinome de la prostate traité par le diéthylstilbœstrol. *J. A. M. A.*, **119**, 1087, 1942.
557. HELD (E.). — Adénomyoses, utérus et annexes. *Soc. obst. gyn. Suisse Rom.*, nov. 1938.
558. HELLBAUM (A.). — Activité gonadotrophique des hypophyses de chevaux. *Pr. soc. exp. biol.*, **30**, 641, 1933.
559. HERD (S. B.). — Endométriome. Investigation sur le développement anormal du tissu endométrial dans le pelvis chez la femme. *J. obst. gyn. br. Emp.*, **32**, 649, 1926.
560. HERMANN (H.), NOËL (R.) et POLICARD (A.). — *Les glandes endocrines*. 1^o Thyroïde, parathyroïde, pancréas endocrine. Libr. méd. scient. Lyon, 1942.
561. HERMANN (H.) et POLICARD (A.). — *Les glandes endocrines*. 2^o L'hypophyse. Libr. scient. et méd., Lyon, 1944.
562. HEROLD (L.) et EFFKEMANN (G.). — Recherches sur l'action de la folliculine sur la glande mammaire. *A. gyn.*, **163**, 85, 1936.
563. HERREL (W.). — Études sur l'endomètre. *A. J. O. G.*, **37**, 559, 1939.
564. HEUVERSWEYN (VAN J.), COLLINS (V. J.), WILLIAMS (W. L.) et GARDNER (W. U.). — Action progestinique de la désoxycorticostérone. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **41**, 532, 1939.
565. HEYER (G. R.). — *Psychothérapie*. Von Karl Birubann, Leipzig, p. 73, 1927.
566. HEYL (J. G.), JONGH (S. E. DE) et KOY (R.). — Sur l'inhibition de l'activité thyroïdienne par l'hormone folliculaire (Menformon). *Act. néerl.*, **4**, 126, 1934.
567. HEYNEMANN (T.). — Endométrioses. *Z. gyn.*, **63**, 1, 1939.
568. HIGUCHI (K.) et YAMASHITA (T.). — Ref. in *den Berichten für die gesamte gynäkologie und geburtshilfe*. Cité par BREIPOHL (W.), 1936.
569. HILL (R. T.). — Réactions d'œstrus chez des rates parabiosées avec des rates castrées. *Endocr.*, **17**, 414, 1933.
570. HILL (M.) et PARKES (A. S.). — Comparaison entre les réponses à l'œstrine de furets impubères ovariectomisés et hypophysectomisés. *Proc. roy. soc. med.*, **113**, 541, 1933.

571. HINTZE (O.). — « Plattenepithelknötchen » dans les glandes hyperplasiées de la muqueuse utérine. *Z. gyn.*, **52**, 2209, 1928.
572. HINTZE (O.). — Essai clinique sur 24 cas de grosse hyperplasie de la muqueuse utérine. *Z. gyn.*, **53**, 2396, 1929.
573. HIRST (J. C.). — L'emploi d'extraits de corps jaune par voie hypodermique dans des cas d'avortements répétés sans cause décelable. *Am. J. obst. N. Y.*, **77**, 662, 1918.
574. HISAW (F. L.). — Physiologie de la menstruation chez *Macacus Rhesus*. Influence de la folliculine et de l'hormone du corps jaune. Effets des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *A. J. O. G.*, **29**, 638, 1935.
575. HISAW (F. L.). — Interactions des hormones ovariennes dans la menstruation expérimentale. *Endocr.*, **30**, 301, 1942.
576. HISAW (F. L.) et GREEP (R. O.). — L'arrêt d'hémorragies utérines à l'aide de folliculine et de progestérone. Modifications endométriales concomitantes. *Endocr.*, **23**, 1, 1938.
577. HISAW (F. L.), FEVOLD (H. L.) et MEYER (R. K.). — Le corps jaune : 11 méthodes d'extraction. *Phys. Zool.*, **3**, 133, 1930.
578. HISAW (F. L.), GREEP (R. O.) et FEVOLD (H. L.). — Ovulation expérimentale chez le singe (*Macacus Rhesus*). *Anat. rec.*, **61**, 24 (suppl.), 1935.
579. HISAW (F.) et LEONARD (S.). — Relation entre la folliculine et la lutéine dans la production de l'état progestatif de la muqueuse utérine de la lapine. *Am. J. phys.*, **92**, 374, 1930.
580. HISAW (F. L.), MEYER (R. K.) et FEVOLD (H. L.). — Production d'un endomètre pré-menstruel par les hormones ovariennes chez le singe castré. *Proc. soc. exp. med.*, **27**, 400, 1930.
581. HITSCHMANN (F.) et ADLER (K.). — La question de l'endométrite. *Z. geb.*, **60**, 63, 1907.
582. HITSCHMANN (F.) et ADLER (L.). — Sur l'aspect de la muqueuse utérine de la femme au cours de la menstruation. *Mon. Geb.*, **27**, 1, 1908.
583. HOFBAUER (J.). — Ovariothérapie des toxicodermies de la ménopause. *Z. gyn.*, **46**, 558, 2209, 1922.
584. HOFBAUER (J.). — Le mécanisme défensif du paramètre pendant la grossesse et le travail. *Bull. J. H. hosp.*, **38**, 235, 1926.
585. HOFBAUER (J.). — Hyperplasie endométriale pituitaire. *Z. gyn.*, **54**, 2569, 1930.
586. HOFBAUER (J.). — A propos de l'étiologie de l'hyperplasie endométriale. *Surg. gyn. obst.*, **52**, 222, 1931.
587. HOFBAUER (J.). — Origine hormonale d'un aspect précancéreux du col utérin. *Z. gyn.*, **57**, 2445, 1933.
588. HOFBAUER (J.). — Prolifération épithéliale du col utérin durant la grossesse et ses conséquences cliniques. *A. J. O. G.*, **25**, 779, 1933.
589. HOFBAUER (J.). — Hormones sexuelles femelles et tumorigénèse. *Z. gyn.*, **59**, 2534, 1935.
590. HOFFMANN (F.). — Effets simulateurs de la progestérone et de la désoxycorticostérone. *Z. gyn.*, **62**, 2694, 1938.
591. HOFFMANN (F.). — Effets de la folliculine sur la structure histologique de la glande mammaire. *Z. gyn.*, **63**, 422, 1939.
592. HOHLWEG (W.). — Influence de grosses doses d'hormone folliculaire sur l'antéhypophyse et l'ovaire. *Klin. Woch.*, **13**, 92, 1934.
593. HOHLWEG (W.). — Effets lutéiniques de la désoxycorticostérone. *Z. gyn.*, **63**, 1143, 1939.
594. HOHLWEG (W.) et CHAMORRO (A.). — Sur l'action lutéinisante de l'hormone par influence sur la sécrétion lutéogène du lobe antérieur de l'hypophyse. *Klin. Woch.*, **16**, 196, 1937.
595. HOON (P.). — Contribution à l'étude de l'hormonologie gynécologique. *Thèse Paris*, 1936.

596. HORRAX (G.). — Études sur la glande pinéale. I. Observations expérimentales. *A. int. med.*, **17**, 607, 1916.
597. HOVELACQUE (M.). — L'hyperthermie pré-menstruelle. *Thèse Paris*, 1921.
598. HOWARD-MILLER (E.). — La zone X cortico-surrénalienne et ses rapports avec la maturation sexuelle chez le singe et la souris et l'épiphyse chez le singe. *Anat. rec.*, **46**, 93, 1930.
599. HOYT (W. F.) et MEIGS (J. V.). — Rupture du follicule de de Graaf et corps jaune. *Surg. gyn. obst.*, **62**, 114, 1936.
600. HUET (J. A.). — Appréciation de la sécrétion folliculinique par la mesure du pH vaginal. *Arch. hosp.*, **21-22**, 339, 1943.
601. HUET (J. A.). — Inclusions hormonales en gynécologie. *Journées gyn. Bordeaux*, 13-14 mars 1943 in *Rev. fr. gyn.*, **38**, 169, 1943.
602. HUF (E.). — Pharmacologie expérimentale de l'hormone folliculaire et des stilbènes oestrogènes. *Kl. Woch.*, **20**, 729 et 753, 1941.
603. HUGUET (S.). — Traitement des syndromes folliculiniques. *E. M. C.*, **10-033**, p. 3, 1936.
604. HUGUET (S.). — Les faits physiologiques communs aux deux sexes. *E. M. C., glandes end.*, **10-029** A et B, 1941.
605. HUGUET (S.). — Dysmorphies. *E. M. C., glandes end.*, **10-030**, 1942.
606. HUGUET (S.). — Physiologie de la glande sexuelle femelle. *E. M. C. glandes end.*, **10-027** A et B, 1941.
607. IMBERT (L.). — *Cancérologie clinique et pratique*. Masson, Paris, 1943, p. 32
608. IMBERT (R.), MOSINGER (M.) et HAIMOVICI. — *Les métrorragies ménopausiques et post-ménopausiques. Étiologie, clinique et biologie*.
609. ISCOVESCO (H.). — Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. *C. R. Soc. biol.*, **73**, 104, 1912.
611. ISRAËL (S. L.). — Tension prémenstruelle. *J. A. M. A.*, **110**, 1721, 1938.
612. JACQUELIN (A.), TURIAT (J.) et REVEILLAUD (CL.). — Les asthmes de la cinquantaine. *Bull. médical*, **26**, 471, 1938.
613. JEANNENEY (G.) et ROUSSEAU (M.). — Le curetage explorateur dans les hémorragies de la ménopause. *Bull. Soc. obst. gyn.*, **25**, 695, 1936.
614. JEFFCOATE (T. N. A.) et POTTER (A. L.). — L'endométriase, manifestation d'un trouble ovarien. *J. obs. gyn. Br. Emp.*, **41**, 684, 1934.
615. JOEL (K.). — L'existence de glycogène dans la trompe Fallope durant le cycle menstruel et la grossesse. *J. O. G. Br. Emp.*, n° 4, août 1939.
616. JONAS (V.) et MARKALOUS (E.). — Action de la folliculine sur l'hyperthyroïdisme. *Z. gyn.*, **60**, 2614, 1936.
617. JONES (M. S.) et MAC GREGOR (I. N.). — Action inhibitrice de la folliculine sur l'antéhypophyse de la femme. *Lancet*, **1**, 974, 1936.
618. JONG (H. DE). — Phénomènes rythmiques du système nerveux normal et malade. *Rev. neur.*, **1**, 367, 1928.
619. JONG (M^{lle} L. DE). — Étude anatomo-clinique de l'ovaire chez la femme. *Thèse Paris*, 1914.
620. JONGH (S. E. DE). — Folliculine et grossesse. *Act. neerl.*, **3**, 68, 1933.
621. JONGH (S. E. DE). — Hormones sexuelles et chute de la muqueuse utérine. *Act. neerl.*, **3**, 112, 1933.
622. JOURDAIN (J. A.). — Contribution à l'étude et au traitement des congestions frustes intermenstruelles. *Thèse Lyon*, 1902-1903.
623. KAHLE (P. J.), SCHENKEN (J. R.) et BURNS (E. L.). — Effets cliniques et pathologiques du diéthylstilbestrone et du dipropionate de diéthylstilbestrone sur le cancer de la prostate : suite d'étude. *J. Urol.*, **50**, 711, 1943.
624. KAHLE (P. J.) et BEACHAM (H. T.). — Cancer de la prostate : analyse de 88 cas mortels. Nouveaux moyens de traitement. *Urol. et Cutan. Review*, **48**, 1, 1944.
625. KAJI (K.). — Sur l'origine ovarienne des hémorragies utérines. *Mon. geb. gyn.*, **32**, 427, 1910.
626. KALLAS (H.). — Parabiose et antéhypophyse. *Pflüger's A.*, **223**, 232, 1929.

627. KAMIONSKY, cité par CHERECHEVSKI.
628. KANTER (A. E.), KLAIVANS (A. H.) et BAUER (C. P.). — Étude clinique des fibromes en considérant l'endomètre, le myomètre, les symptômes et l'anatomie pathologique correspondant. *A. J. O. G.*, **32**, 183, 1936.
629. KATZMANN (P. A.). — Note sur l'effet de la folliculine et la lutéine dans la reproduction. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **29**, 700, 1931-1932.
630. KAUFMANN (C.). — Transformation de la muqueuse utérine d'une femme castrée du stade atrophique au stade sécrétoire par l'action des hormones ovariennes. *Z. gyn.*, **56**, 2058, 1932.
631. KAUFMANN (C.). — Hémorragie menstruelle chez une femme ovariectomisée après injection de folliculine et de corps jaune. *Kl. Woch.*, **12**, 217, 1933.
632. KAUFMANN (C.). — Le traitement de l'aménorrhée avec de fortes doses d'hormone ovarienne. *Klin. Woch.*, **12**, 1857, 1933.
633. KAUFMANN (C.). — Contribution à la théorie de l'hémorragie menstruelle. *Z. gyn.*, **26**, 1508, 1933.
634. KAUFMANN (C.). — L'utilisation pratique des hormones dans la médecine des femmes. *Geburt. Frauen*, **1**, 313, 1939.
635. KAUFMANN (C.) et HÖCK (W.). — Comparaisons entre les éléments apportés par la biopsie de la muqueuse utérine et ceux apportés par la clinique. *Z. geb.*, **90**, 594, 1927.
636. KAUFMANN (P.). — Contribution à l'étude du traitement de l'asthme. *Thèse Paris*, 1939.
637. KEHRER (F. A.). — Sur les manifestations nerveuses synchrones et les changements cycliques des organes génitaux et des autres organes. *Nerven-artz*, **2**, 262, 1929.
638. KELLY (G. L.). — Les effets de l'injection d'œstrine sur la conception et la grossesse du cobaye. *Surg. gyn. obst.*, **52**, 713, 1931.
639. KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — De la teneur des fèces en folliculine. *C. R. Soc. biol.*, **111**, 326, 1932.
640. KEMP (T.) et PEDERSEN-BJERGAARD (K.). — De la teneur en folliculine du sang de femmes enceintes et de la répartition de la folliculine entre les globules rouges et le plasma. *C. R. Soc. biol.*, **111**, 329, 1932.
641. KENNAWAY (E. L.). — Formation de substances cancérigènes à partir de l'isoprene (2-méthylbutadiène). *J. path. bact.*, **27**, 233, 1924.
642. KENNAWAY (E. L.). — Expérimentations sur les substances cancérigènes. *Brit. med. J.*, **2**, 1, 1923.
643. KENNAWAY (E. L.). — Expérimentations nouvelles sur les substances cancérigènes. *Bioch. J.*, **24**, 497, 1930.
644. KENNY (M.), KING (E.), EVERS (N.) et HURRAN (W. J.). — Effets de la prolactine sur la lactation. *Lancet*, **2**, 828, 1939.
645. KEYSER. — Traitement hormonal du cancer et de l'hypertrophie de la prostate. *Virginia Med. Monthly*, **69**, 344, 1942.
646. KING (J. E.). — Hyperplasie endométriale et ses relations avec un trouble endocrinien. *A. J. O. G.*, **26**, 582, 1933.
647. KLAR (E.). — Effet hormonal de l'ovule. *Klin. Woch.*, **18**, 600, 1939.
648. KLEIN (G.). — Raison et signification des hémorragies humaines. *Munch. med. Woch.*, **58**, 997, 1914.
649. KLEIN (M.). — Action analogue du propionate de testostérone et de la progestérone sur les transformations progestatives de l'endomètre chez la lapine. *C. R. Soc. biol.*, **127**, 913, 1938.
650. KLEIN (M.) et ARON (M.). — Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la femme enceinte. Paris, Masson, 1931.
651. KLEIN (M.) et PARKES (A. S.). — Équivalence d'action entre la progestérone et la testostérone. *Pr. roy. soc. med.*, **121**, 574, 1937.
652. KLIATKO, cité par KERECHUEVSKI.
653. KLINGER (H.) et BURGH (J. C.). — Biopsies endométriales obtenues par aspiration. *J. A. M. A.*, **99**, 539, 1932.

654. KNAUER (E.). — Transplantation ovarienne. Études expérimentales. *A. gyn.*, **60**, 322, 1900.
655. KNAUS (H.). — Sur la cause de l'accouchement. *Münch. med. Woch.*, **75**, 553, 1928.
656. KNAUS (H.). — Zur Bestimmung des ovulation-stermines an der menschlichen Gebärmutter *in situ*. *Z. gyn.*, **56**, 710, 1932.
657. KOCH (F. C.). — Chimie et biologie des hormones sexuelles mâles. *The harvey Lectures*, **33**, 205, 1937-1938.
658. KORENCHESKY (V.), DENNISON (M.) et ELDRIDGE (M.). — Les effets de A^4 androstenedione et A^5 androstenediol sur les rates castrées et ovariectomisées. *Bioch. J.*, **31**, 467, 1937.
659. KORENCHESKY (V.), DENNISON (M.) et ELDRIDGE (M.). — Traitement prolongé de rates castrées et ovariectomisées par le propionate de testostérone. *Bioch. J.*, **31**, 475, 1937.
660. KORENCHESKY (V.) et HALL (K.). — Effets de la progestérone sur la métaplasie de l'épithélium utérin de rats recevant des injections d'œstrogènes. *J. obs. gyn. Br. Emp.*, **45**, 22, 1938.
661. KORTEWEG (R.). — Méthode destinée à comparer les susceptibilités différentes au cancer dans des lignées de souris différentes. *Genetica*, **18**, 337, 1936.
662. KOSTKIEWICZ (Br.). — Influence de la folliculine sur les glandes endocrines. *Polska Gaz. Lek.*, **14**, 289, 1935.
663. KOTZ (J.) et PARKER (E.). — Interprétation clinique de la biopsie endométriale (A Parker de 300 cas). *Endocr.*, **24**, 447, 1939.
664. KOURILSKY (R.) et HINGLAIS (H.). — L'obésité avec rétention d'eau et de sel, d'origine hypothalamo-hypophysaire. *Presse Médicale*, **51**, 510, 1943.
665. KRANZFELD (M.) et KIRSCH (A.). — Hyperplasie glandulaire de l'endomètre du corps de l'utérus (métropathie hémorragique et son diagnostic). *Helv. Med. Acta*, **1**, 253, 1934-1935.
666. KRAUS. — D'après ASCHHEIM.
667. KROGER (W. S.) et FREED (S. C.). — Traitement de la dysménorrhée par l'hypnose. Rapport préliminaire. *A. J. O. G.*, **46**, 817, 1933.
668. KROHN (P. L.), FALLS (F. H.) et LACKNER (J. E.). — Sur l'emploi de l'hormone lutéinique dans le traitement de l'avortement habituel. *A. J. O. G.*, **29**, 198, 1935.
669. KROHN (P. L.) et ZUCKERMAN (S.). — Métabolisme de l'eau et ses rapports avec le cycle menstruel. *J. physiol.*, **88**, 368, 1936.
670. KUNDE (M. M.), AMOUR (F. E. D'), GUSTAVSON (R. G.) et CARLSON (A. J.). — Effets des injections d'œstrine sur les gonades, l'hypophyse, les reins, les surrénales, la thyroïde et le système vasculaire. *Pr. soc. exp. biol.*, **28**, 422, 1930.
671. KURZROK (R.). — *Les endocrines en obstétrique et en gynécologie*. Williams et Wilkins Co, Baltimore, 1937.
672. LABONNELLE (R.). — Les psychoses hyperfolliculiniques. *Thèse Paris*, 1939.
673. LACASSAGNE (A.). — Apparition du cancer de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *C. R. Acad. Sc.*, **195**, 630, 1932.
674. LACASSAGNE (A.). — Métaplasie épidermoïde de la prostate chez la souris, par des injections répétées de fortes doses de folliculine. *C. R. Soc. biol.*, **113**, 390, 1933.
675. LACASSAGNE (A.). — Sur la pathogénie de l'adénocarcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. biol.*, **115**, 937, 1934.
676. LACASSAGNE (A.). — Modifications de l'épithélium vésical chez la souris atteinte de rétention urinaire à la suite d'injections d'œstrone. *C. R. Soc. biol.*, **120**, 833, 1935.
677. LACASSAGNE (A.). — Modifications progressives de l'utérus de la souris sous l'action prolongée d'œstrone. *C. R. Soc. biol.*, **120**, 1156, 1935.

678. LACASSAGNE (A.). — Un cancer d'origine hormonale : l'adéno-carcinome mammaire de la souris. *Paris Méd.*, **25**, 233, 1935.
679. LACASSAGNE (A.). — Modifications progressives de la structure du conduit tubo-utérin chez des lapines soumises, à partir de la naissance, à des injections répétées d'œstrone. *C. R. Soc. biol.*, **120**, 683, 1935.
680. LACASSAGNE (A.). — Tumeurs malignes apparues au cours d'un traitement hormonal combiné, chez des souris appartenant à des lignées réfractaires au cancer spontané. *C. R. Soc. biol.*, **121**, 607, 1936.
681. LACASSAGNE (A.). — Hormones œstrogènes et adéno-carcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. biol.*, **122**, 183, 1936.
682. LACASSAGNE (A.). — Apparition d'adéno-carcinome mammaire chez la souris mâle, traitée par une substance œstrogène synthétique. *C. R. Soc. biol.*, **129**, 641, 1938.
683. LACASSAGNE (A.) et NYKA (W.). — A propos d'une pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire : recherche de la folliculine dans le colostrum. *C. R. Soc. biol.*, **116**, 844, 1934.
684. LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — A propos de l'action de l'œstrine sur la surrénale : les symplasmes phagocytaires chez la souris. *C. R. Soc. biol.*, **124**, 1183, 1937.
685. LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — Action de l'œstrine sur la zone X et sur le cortex de la surrénale chez la souris. *C. R. Soc. biol.*, **124**, 1186, 1937.
686. LACOMME (M.), JAYLE (M.) et PALMER (R.). — Gestation avec hypoprégnandiolurie. Inclusion sous-cutanée d'un cristal de progestérone. *Gyn. et Obst.*, **42**, 228, 1942.
687. LACOUR (M.). — Action de l'hyperfolliculinémie sur les voies urinaires. *J. d'uro.*, **49**, 201, 1941.
688. LAFFONT (A.) et AZERAD (E.). — Stérilité féminine. *E. M. C. gyn.*, 743-750, p. 10, 1937.
689. LAMAR (J. K.). — Effets d'extraits progestiniques et de progestérone sur les jeunes rats mâles albinos. Extrait in *Anat. record*, **70**, 45, 1937-1938 (suppl.).
690. LANE-ROBERTS (S.), SHARMAN (A.), WALKER (K.), WIESNER (B. P.). — *Stérilité et fertilité diminuée*. P. B. Hoher Inc. New-York, 1939.
691. LANGDON-BROWN (W.). — Emotions et glandes endocrines. Séance du *Liverpool Medical Institution* du 10 janvier 1935. Extrait in *Brit. Med. J.*, **4**, 173, 1935.
692. LANGERON (L.). — *Les troubles vaso-moteurs des extrémités*. Doin, éd., Paris, 1932.
693. LANGERON (L.). — *Précis d'endocrinologie clinique*. Doin, éd., Paris, 1944.
694. LANGERON (L.). — Polyurie chronique et œdèmes périodiques chez une cachectique sous-alimentée. Rôle probable de l'hypophyse. *Ann. end.*, **5**, 87, 1944.
695. LANGERON (L.), PAGET (M.) et LEDIEU (J.). — *Glandes endocrines, métabolisme de l'eau et diurèse. Les œdèmes endocriniens*. Doin, éd., Paris, 1934.
696. LANSON (H.), HELLER (C. G.) et SEVERINGHAUS (E. L.). — Effets de doses croissantes d'œstrine sur le poids de l'hypophyse, des surrénales et du thymus de rates adultes ovariectomisées. *Endocr.*, **21**, 735, 1937.
697. LAQUEUR (E.). — 17 ans de recherche au laboratoire pharmacothérapeutique de l'Université d'Amsterdam. *Act. brev. Neerland.*, **10**, 1, 1940.
698. LAROCHE (G.). — *La puberté*. Masson, Paris, 1938.
699. LAROCHE (G.). — L'hormone mâle en thérapeutique gynécologique. *Rev. fr. gyn.*, **39**, 241, 1944.
700. LAROCHE (G.) et TRÉMOLIÈRES (J.). — Action œdématisante de certaines hormones à noyau phénanthrénique au cours du syndrome de déséquilibre alimentaire. *Ann. endocr.*, **3**, 171, 1942.

701. LAROCHE (G.), BOMPARD (E.) et TRÉMOLIÈRES (J.). — Aménorrhées de guerre. *Rev. fr. gyn.*, **3**, 63, 1943.
702. LATASTE (F.). — Rythme vaginal des mammifères. *C. R. Soc. biol.*, **45**, 1435, 1893.
703. LATHROP (A. E. C.) et LOEB (L.). — Investigations sur l'origine des tumeurs chez les souris. III. Sur le rôle joué par les sécrétions internes sur le développement spontané des tumeurs. *J. Canc. Res.*, **1**, 1, 1916.
704. LAUGHLIN (MAC ED. F.). — Douleur intermenstruelle. *A. J. O. G.*, **39**, 684, 1940.
705. LAVIETES (P. H.), BOURDILLON (J.) et KLINGHOFFER (K. A.). — La quantité des liquides extra-cellulaires du corps. *J. clin. Investig.*, **15**, 261, 1936.
706. LAWSON-TAIT. — Modifications de l'ovaire normal. *Brit. med.*, **1**, 813, 1879.
707. LAYANI (F.). — *Les acrocyanoses*. Paris, 1929.
708. LEBEDEVA, cité par CHEREVSKI.
709. LEBRETON (J. A.). — Opothérapie ovarienne. Rôle du corps jaune. *Thèse Paris*, 1899.
710. LEBRETON (R.). — Sur quelques cas de tétanie de l'adulte en rapport avec un hyperfolliculinisme. *Thèse Paris*, 1939.
711. LECLERC (F. P.). — La métrite hyperplasique après la ménopause. *Presse Médicale*, **44**, 1096, 1936.
712. LEDERER (J.). — Le goitre exophtalmique après castration et son traitement par la folliculine. *Ann. endocr.*, **5**, 126, 1944.
713. LEHMANN (J.). — A propos de la spécificité sexuelle des glandes génitales. Mode d'action et modifications de l'hypophyse de la rate castrée. *Oftünger's A*, **216**, 729, 1927.
714. LELLBACH (A.). — Les tumeurs de la granulosa, cause d'hyperplasie glandulaire kystique de la muqueuse utérine. *Z. gyn.*, **57**, 725, 1933.
715. LEMAIRE (A.) et VARAY (A.). — Moyens d'exploration du système nerveux végétatif. *E. M. C. Syst. végét.*, 13.502, 1937.
716. LÉONARD (S. L.). — Hypophyse, thyroïdes et gonades. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **34**, 599, 1936.
717. LEONARD (S. L.), MEYER (R. K.) et HISAW (F.). — L'effet de la folliculine sur le développement de l'ovaire de rates femelles impubères. *Endocr.*, **15**, 17, 1931.
718. LÉONARD (S. L.), SAGER (V.) et HAMILTON (J. B.). — Effets de l'hormone mâle sur la motilité utérine et sur l'utérus. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **37**, 362, 1937.
719. LÉONARD (S. L.) et SMITH (P. E.). — Réponse du tractus génital de rats hypophysectomisés, à des injections d'extraits d'urine de femme enceinte. *Anat. Rec.*, **58**, 175, 1934.
720. LÉOPOLD-LÉVI (M.). — Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien. *Arch. gén. méd.*, **203**, 217, 1912.
721. LÉOPOLD-LÉVI (M.). — *Nervosisme et glandes endocrines*. Éditions de l'esprit médical, Paris, 1931.
722. LÉOPOLD-LÉVI (M.). — *Nouvelles études d'endocrinologie*. Éditions de l'esprit médical, Paris, 1933.
723. LERICHE (R.). — *La chirurgie à l'ordre de la vie*. Paris, Zéluck, éd., 1944.
724. LESNÉ (E.), LIÈVRE (J. A.) et BOQUIEN (Y.). — Accidents oedémateux provoqués par la prise nasale de poudre de lobe postérieur d'hypophyse chez un enfant atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire. *C. R. Soc. biol.*, **110**, 887, 1932.
725. LEVINE (W. T.) et WITSCHI (E.). — Réactions endocriniennes de la rate après castration radiothérapique. *Proc. soc. exp. biol.*, **30**, 1132, 1933.
726. LÉVY (CL.). — La testostérone dans le traitement médical des fibromes utérins. *Thèse Paris*, 1939.
727. LEWIS (D.) et GESCHICKTER (C. F.). — Présence de folliculine en quantité importante dans un fibro-adénome du sein. *J. A. M. A.*, **103**, 1212, 1934.

728. LHERMITTE (J.) et AJURIAGUERRA. — Hyperfolliculinie et neuropsychiatrie. *Soc. Méd. Paris*, mars 1942.
729. LIPSCHÜTZ (A.). — Mécanisme de l'hypertrophie ovarienne expérimentale. *Brit. J. exp. biol.*, **2**, 331, 1924-1925.
730. LIPSCHÜTZ (A.). — Topographie de la pigmentation. *Virchow's Arch.*, **276**, 676, 1930.
731. LIPSCHÜTZ (A.). — Déséquilibre expérimental entre ovaire et pré-hypophyse chez la femelle du cobaye. *C. R. Soc. biol.*, **123**, 543, 1936.
732. LIPSCHÜTZ (A.). — Croissance atypique et destructive des glandes utérines après des interventions ovariennes expérimentales. *C. R. Acad. Sc.*, **203**, 1025, 1936.
733. LIPSCHÜTZ (A.). — Hyperplasie expérimentale de l'endomètre avec prolifération atypique de l'épithélium utérin après des interventions ovariennes. *Gyn. Obst.*, **36**, 408, 1937.
734. LIPSCHÜTZ (A.). — Croissance atypique des glandes du corps utérin. Épidermisation de la muqueuse cervicale, troubles de l'équilibre entre ovaire et préhypophyse, après des interventions ovariennes. *Gyn. Obst.*, **36**, 481, 1937.
735. LIPSCHÜTZ (A.). — Epidermisation de la muqueuse au col utérin après intervention ovarienne expérimentale. *Bull. Acad. Méd.*, **117**, 654, 1937.
736. LIPSCHÜTZ (A.). — Troubles de l'équilibre entre ovaire et préhypophyse (hyperplasie de l'endomètre). *Gyn. obst.*, **37**, 17, 1938.
737. LIPSCHÜTZ (A.). — Fibromes expérimentaux et action « antifibromatogénétique » des hormones stéroïdes. *J. A. M. A.*, **120**, 171, 1942.
738. LIPSCHÜTZ (A.) et IGLESIAS (R.). — Multiples tumeurs utérines et extra-utérines provoquées par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. biol.*, **129**, 519, 1938.
739. LIPSCHÜTZ (A.), MENA (J.) et VINALS (E.). — Intervention ovarienne et loi de la puberté. *C. R. Soc. biol.*, **116**, 1365, 1934.
740. LIPSCHÜTZ (A.) et VARGAS (L.). — Action protectrice de l'ovaire contre la tumorigénèse par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. biol.*, **130**, 596, 1939.
741. LIPSCHÜTZ (A.) et VARGAS (L.). — Tumorigénèse expérimentale avec des tablettes d'œstrone sous-cutanées. *Lancet*, **1**, 1313, 1939.
742. LIPSCHÜTZ (A.), VARGAS (L.) et IGLESIAS (R.). — Sur la structure microscopique des tumeurs utérines et abdominales dues à l'action du benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. biol.*, **129**, 524, 1938.
743. LIPSCHÜTZ (A.) et WILCKENS (E. A.). — Folliculine et diurèse. *C. R. Soc. biol.*, **102**, 553, 1929.
744. LOEB (S.). — Le syndrome hyperfolliculinique. *Thèse Paris*, 1936.
745. LOEB (L.). — Problèmes généraux et tendances dans la recherche du cancer. *Science*, **43**, 293, 1916.
746. LOEB (L.). — Nouvelles investigations sur l'origine des tumeurs de la souris : VI. Sécrétions internes et facteur cancérogène. *J. med. res.*, **40**, 477, 1919.
747. LOEB (L.). — Relations quantitatives entre les facteurs cancérogènes et la rapidité et la fréquence de la transformation cancéreuse. *J. cancer. Res.*, **8**, 274, 1924.
748. LOEB (L.). — Sur la relation des graduations entre l'intensité de l'action hormonale et les caractères du tissu récepteur. *Endocr.*, **12**, 161, 1928.
749. LOEB (L.). — Hormones œstrogènes et genèse du cancer. *J. A. M. A.*, **104**, 1597, 1935.
750. LOEB (L.) et HESSELBERG (C.). — Le cycle mammaire physiologique et pathologique : I. chez le cobaye non gravide ; II. chez le cobaye gravide ; effet des injections de lutéine et corrélation entre le cycle utérin, ovarien et mammaire. *J. Exp. med.*, **1**, **25**, 285, 1917 ; **II**, **25**, 313, 1917.
751. LOEB (L.), SAXTON (J.) et HAYWARD (S. J.). — Relations entre l'hypophyse antérieure, la thyroïde et l'ovaire. *Endocr.*, **24**, 511, 1936.

752. LOEB (L.) et SIMPSON (R. M.). — Influence de l'âge et des hormones sur le stroma de la thyroïde et de la glande mammaire chez le cobaye. *Science*, **88**, 433, 1938.
753. LOEB (L.), SUNTZEFF (V.) et BURNS (E. L.). — Processus de croissance provoqués par les substances oestrogènes sur l'utérus de souris. *Amer. J. cancer*, **34**, 443, 1938.
754. LOEPER (M.). — L'asthme ovarien. *Progrès méd.*, **70**, 218, 1942.
755. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et TAUZIN (J.). — Action expérimentale des hormones femelles sur la bile et sur l'intestin. *C. R. Soc. biol.*, **116**, 482, 1934.
756. LOEPER (M.) et LOEPER (J.). — Les sécrétions internes du cancer du sein. *Presse Médicale*, **52**, 17, 1944.
757. LOESER (A.). — De l'influence de l'ovaire sur la sécrétion de l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse. *Klin. Woch.*, **13**, 766, 1934.
758. LOESER (A.). — Action du propionate de testostérone sur l'utérus et la glande mammaire. *Lancet*, **1**, 373, 1938.
759. LOEWE (S.). — Mise en évidence de substances oestrogènes dans le sang féminin. *Klin. Woch.*, **4**, 1407, 1925.
760. LOEWE (S.), RAUDENBUSCH (W.) et VOSS (H. E.). — Présence d'hormones sexuelles dans les tissus cancéreux. *Bioch. Z.*, **249**, 443, 1932.
761. LOMBARD (P.) et GROS (G.). — Métrorragies de la puberté par hyperfolliculinémie. *Lyon chir.*, **34**, 49, 1937.
762. LUCIEN (M.), PARISOT (J.) et RICHARD (G.). — *Traité d'endocrinologie*. 5 vol., Doin, éd., Paris. La thyroïde, 1925. Les parathyroïdes et le thymus, 1927. Surrénales-organes chromaffines, 1929. L'hypophyse, 1934. Le testicule, 1942.
763. LUCKHARDT (A. B.) et GOLDBERG (B.). — Survie de chiens parathyroïdectomisés, par l'administration orale de lactate de calcium. *J. A. M. A.*, **80**, 79, 1923.
764. LYNCH (F. W.). — Fibro-myomes utérins. *J. A. M. A.*, **94**, 436, 1930.
765. LYONS (W. R.) et PENCHARZ (R. J.). — Réaction de la glande mammaire d'un cobaye mâle hypophysectomisé vis-à-vis de la folliculine. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **33**, 589, 1936.
766. MACDONALD (I. G.). — Réponse de la glande mammaire à une stimulation prolongée par les hormones ovariennes. *Surg. gyn. obst.*, **63**, 438, 1936.
767. MACK (H.). — Rapports entre les hémorragies utérines et l'hyperplasie de l'endomètre ; effets du curettage. *Z. gyn.*, **53**, 2068, 1929.
768. MALGOUYAT (M.). — Les aménorrhées. *Thèse Bordeaux*, 1943.
769. MANZI (L.). — Action inhibitrice de l'extrait de corps jaune sur le travail provoqué par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. *Arch. obstet. gin.*, **19**, 220, 1932.
770. MARAÑÓN (G.). — De l'asthme endocrinien. *1^{er} Congrès international du Mont-Dore*. Masson, éd., p. 435, 1932 et *Ann. méd. int.*, **1**, 573, 1932.
771. MARAÑÓN (G.). — *L'âge critique*. Alcan, Paris, 1934.
772. MARAÑÓN (G.), RICHET (Ch.), PERGOLA (A.) et LESUEUR (G.). — La tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie. *Ann. endocr.*, **1**, 142, 1939.
773. MARCEL (J. E.). — Le retentissement des affections génitales sur l'arbre urinaire de la femme. *Atti del 34^e Cong. di ginecologia Roma Sett.* 1937.
774. MARCEL (J. E.). — Manifestations vésicales d'origine probablement hyperfolliculinique. *Journées gyn. Bordeaux*, 26-27 juin 1943 et *Quest. gyn. act.*, **3**, 33, 1943.
775. MARCILLE (M^{lle}). — Les signes cliniques de l'activité lutéinique. *Thèse Paris*, 1942.
776. MARINESCO (G.) et PARHON (C. I.). — Sur un cas de diabète insipide avec cachexie hypophysaire, infantilisme, sénilisme, atrophie des organes génitaux et convulsions du type épileptique. *Rev. fr. endocr.*, **10**, 405, 1932.

777. MARKEE (J. E.). — Menstruation sur un endomètre implanté dans l'œil. *Anat. rec.*, **55**, 66, 1933.
778. MARKER (R. E.) et HARTMANN (C. G.). — Examen de l'urine du Rhésus (singe) pour la recherche du prégnandiol et autres stéroïdes. *J. biol. chem.*, **133**, 529, 1940.
779. MARSH (M.). — Phénomènes intermenstruels et interprétation. *A. J. O. G.*, **36**, 64, 1897.
780. MARTZLOFF (K. A.). — Discussion de l'article de PAYNE (1949) à propos de l'hyperplasie glandulo-kystique. *A. J. O. G.*, **34**, 776, 1937.
781. MASCHAS (H.). — Action des hormones sexuelles sur le côlon isolé du cobaye. *C. R. Soc. biol.*, **135**, 357, 1941.
782. MASON (L. W.). — Les facteurs des ormones sexuelles dans l'avortement récidivant et dans la stérilité. *A. J. O. G.*, **35**, 539, 1938.
783. MASON (L. W.) et BLACK (W. C.). — Biopsie endométriale à la période menstruelle. *A. J. O. G.*, **39**, 1022, 1940.
784. MATHIEU (J.). — Dystrophies mammaires. *Thèse Paris*, 1939.
785. MATHIEU (F.). — Action de l'hormone folliculaire sur la tétanie et la calcémie des chiennes en insuffisance parathyroïdienne chronique. *C. R. Soc. biol.*, **114**, 164, 1933.
786. MATHIEU (F.). — Contribution à l'étude de la tétanie de l'œstrus chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés. Action du principe gonadotrope de l'urine gravidique sur la tétanie et la calcémie des chiennes thyro-parathyroïdectomisées. *C. R. Soc. biol.*, **113**, 903, 1933.
787. MATHIEU (F.). — Influence de l'œstrus de la grossesse et de la lactation sur l'évolution de la tétanie et de la calcémie chez une chienne en insuffisance parathyroïdienne. *C. R. Soc. biol.*, **124**, 856, 1937.
788. MATHIEU (F.). — Teneur du lait en phosphore et en calcium chez la chienne en insuffisance parathyroïdienne chronique. *C. R. Soc. biol.*, **124**, 859, 1937.
789. MATHIEU (F.) et BARNES (B. O.). — Les effets de la theeline et du theelol sur la tétanie latente. *Amer. J. phys.*, **105**, 172, 1933.
790. MAURIAC (P.). — Les endosymphathoses. *Presse Médicale*, **45**, 1275, 1937.
791. MAURIAC (P.). — Les régulations hormonales en clinique médicale. *Journées méd. Paris*, p. 24. Baillière, 1937.
792. MAVROMATI (L.). — Augmentation de la sécrétion lactée par l'administration de prolactine. *Rev. obst. gîn. puer.*, **5**, 306, 1939.
793. MAVROMATI (L.). — Le syndrome intermenstruel. *Gyn. obst.*, **41**, 110, 1944.
794. MAVROMATI (L.). — Considérations sur le traitement des ménorragies et des métrorragies fonctionnelles par l'hormone sexuelle mâle. *Fortschr. Ther.*, **19**, 75, 1943.
795. MAYER (A.). — Excitation psychique et sécrétions in DUMAS. *Nouveau traité de psychologie*. II. Alcan, Paris, 1932.
796. MAZER (Ch.) et MAZER (M.). — Traitement des hémorragies utérines fonctionnelles par le propionate de testostérone. *Endocr.*, **24**, 599, 1939.
797. MAZER (C.) et GOLDSTEIN (L.). — *Endocrinologie clinique de la femme*. Philadelphia, W. B. Saunders Co, 1932.
798. MAZER (C.) et ZISERMAN (A. J.). — Pseudo-menstruation chez la femme. *Am. J. Surg.*, **48**, 332, 1932.
799. MAZOCO (P.) et MORON (R. B.). — Le calcium sérique dans les états gravidiques et puerpéraux. *C. R. Soc. biol.*, **85**, 692, 1921.
800. MEDVEDEFF-CHAILLET (N.). — Moyens cliniques d'appréciation de l'activité luténique. *Thèse Paris*, 1941.
801. MEAKER (S. R.). — *Stérilité humaine*. Williams et Wilkie Co. Baltimore, 1934.
802. MEIGS (J. V.). — Biopsie endométriale et index utérin. *A. J. O. G.*, **38**, 161, 1939.

803. MELNICK (P. J.) et KANTER (A. E.). — Tumeurs des cellules thécales de l'ovaire. *A. J. O. G.*, **27**, 44, 1934.
804. MEYER (R.). — Anomalies dans la formation du corps jaune. *Z. geb.*, **83**, 842, 1920.
805. MEYER (R.). — Étude sur la connaissance de l'ovulation normale et pathologique et des réactions utérines provoquées par celle-ci. *A. gyn.*, **113**, 259, 1920.
806. MEYER (R.). — « Plattenepithelknötchen » dans l'hyperplasie glandulaire de la muqueuse utérine et dans le cancer. *A. gyn.*, **115**, 394, 1922.
807. MEYER (R.). — Sur les modifications épithéliales douteuses et atypiques de la muqueuse utérine par rapport aux formations cancéreuses identiques. I. Endométrite. II. Hyperplasie glandulo-kystique. V. Papillome. *Z. geb.*, **85**, 441, 1923.
808. MEYER (R.). — A propos de la genèse des adénomyomes. *Z. gyn.*, **47**, 577, 1923.
809. MEYER (R.). — Hypertrophie de la muqueuse utérine par tumeur ovarienne. *Z. gyn.*, **49**, 1662, 1925.
810. MEYER (R.). — Atrophie fonctionnelle carentielle avec flux menstruel augmenté ; hypertrophie fonctionnelle ; hyperplasie pathologique de l'endomètre ; sont des causes de différents effets. *Z. gyn.*, **53**, 1362, 1929.
811. MEYER (R.). — De la possibilité d'un diagnostic histologique sur une grande échelle. *Z. geb.*, **95**, 178, 1929.
812. MIESCHER (K.), FISCHER (W. H.) et TSCHOPP (E.). — Effets de la désoxycorticostérone et de ses éthers. *Nature*, **142**, 435, 1938.
813. MIESCHER (K.), SCHOLZ (C.) et TSCHOPP (E.). — Activation de l'hormone sexuelle femelle ; mono-esters de l' α -œstradiol. *Bioch. J.*, **32**, 1273, 1938.
814. MIKULICZ-RADECKI (VON F.). — L'hystéroscopie dans l'étude de la muqueuse utérine. *Z. gyn.*, **53**, 258, 1929.
815. MILLEF (A.). — Recherches sur l'histophysiologie normale et pathologique de la muqueuse vaginale. *Thèse Lyon*, 1939.
816. MILLER (C. J.). — Étude d'une série de fibromes traités au Charity Hospital. *New. OrL. med. S. J.*, **76**, 461, 1923-1924.
817. MINAMIKAWA (K.). — Investigations expérimentales sur l'effet du système nerveux sur le fonctionnement des organes génitaux ; sympathectomie, substances parasymphatiques et grossesse. *Jap. J. obst.*, **13**, 433, 1930.
818. MOCQUOT (P.). — Les hormones génitales en clinique et en thérapeutique gynécologiques. *Journées méd. Paris*, p. 401. Baillière, 1937.
819. MOCQUOT (P.). — La conception des métrorragies d'origine ovarienne et ses limites. *Rev. fr. gyn. obst.*, **36**, 225, 1941.
820. MOCQUOT (P.). — La notion d'hyperfolliculinie. Applications cliniques. *Rev. méd. fr.*, **7**, 99, 1943.
821. MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — Étude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de l'utilisation des hormones mâles en gynécologie. *Bull. Abst. et gyn.*, **25**, 791, 1936.
822. MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — La présence de glycogène dans la muqueuse utérine de la femme ; un des tests d'action de la progestérone. *Bull. soc. gyn. obst.*, **27**, 503, 1938.
823. MOCQUOT (P.), MORICARD (R.) et LETENDRE (S.). — Problèmes relatifs à la persistance de l'état folliculinique en période pré-menstruelle. *Ann. endocr.*, **4**, 469, 1939-1940.
824. MOCQUOT (P.), MORICARD (R.) et MAZINGARBE (A.). — De l'ablation du corps jaune chez la femme et des relations unissant la disparition de la fonction lutéinique et le déclenchement de la menstruation. *Ann. endocr.*, **3**, 159, 1942.
825. MOCQUOT (P.), MORICARD (R.), PALMER (R.) et LIESSE (A.). — Fréquence relative des évolutions anormales de l'endomètre (notamment des états folli-

- culiniques intermédiaires pré-ménstruels) dans les stérilités endocrinien-
nes féminines. *Ann. endocr.*, **5**, 178, 1944.
826. MOCQUOT (P.) et PALMER (R.). — Recherche sur le tonus utérin en dehors
de la gestation. *Gyn. obst.*, **37**, 491, 1937.
827. MOCQUOT (P.) et PALMER (R.). — Le test de Schiller. *Paris méd.*, **30**, 335, 1940.
828. MOCQUOT (P.) et PALMER (R.). — Courbe de température et actions hormona-
les en gynécologie. *Presse Médicale*, **48**, 305, 1940.
829. MENCH (G. H.). — Etiologie des fibromes et de l'adénomyose. *A. J. O. G.*,
48, 682, 1929.
830. MOLLARD (H.), LEGER (L.), MASCHAS (H.). — Les hormones sexuelles chez la
femme. *Bull. méd.*, **20**, 229, 1944.
831. MOORE (C. R.) et PRICE (D.). — Fonctions de l'hormone gonadotrope et
influence réciproque entre les gonades et l'hypophyse en rapport avec
le problème de l'antagonisme des hormones sexuelles. *Am. J. anat.*,
50, 13, 1932.
832. MOREL (M.). — Contribution à l'étude des aménorrhées de guerre. *Gyn.*
obst., **42**, 168, 1942.
833. MORGAN (T. N.) et DAVIDSON (S. C.). — Action de la progestérone sur le cycle
ménstruel humain. *Lancet*, **4**, 861, 1937.
834. MORICARD (F.). — *Hormonologie sexuelle humaine*. Masson, Paris, 1943.
835. MORICARD (R.). — Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la
folliculine. *Thèse Paris*, 1934.
836. MORICARD (R.). — L'exploration cyto-hormonale gynécologique. *Rev. fr.*
gyn., **31**, 740, 1936.
837. MORICARD (R.). — Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par
une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine
(métrose de réceptivité). *Bull. Soc. obst. gyn.*, **25**, 533, 1936.
838. MORICARD (R.). — Signes cliniques d'absence de sécrétion folliculinique :
l'atrophie des petites lèvres. *Bull. Soc. obst. gyn.*, **25**, 526, 1936.
839. MORICARD (R.). — *Facteurs hormonaux et cytoplasmiques de la division*
nucléaire. Méiose et gonadotrophine. Thèse de doctorat ès sciences. Mas-
son, 1940.
840. MORICARD (R.) et CAUCHOIX (J.). — Fibromes macroscopiques obtenus expé-
rimentalement chez le cobaye par action continue et prolongée de
benzoate de dihydro-folliculine. *Bull. Soc. gyn. obst.*, **27**, 272, 1938.
841. MORICARD (R.) et CAUCHOIX (J.). — Réalisation de volumineux fibromes chez
le cobaye par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. biol.*, **429**, 536, 1938.
842. MORICARD (R.) et GOTHIE (S.). — *Hormones, vitamines et diastases en biolo-*
gie sexuelle. Centre de documentation universitaire, Paris, 1939.
843. MORICARD (R.) et GOTHIE (S.). — Exploration cyto-hormonale et physio-
pathologie gynécologique. *Ann. endocr.*, **3**, 425, 1942.
844. MORICARD (R.) et MORICARD (F.). — Importance de la recherche du glycogène
dans les biopsies endo-utérines pour l'étude de la formation du corps
jaune chez la femme. *Rev. fr. gyn.*, **36**, 263, 1941.
845. MORICARD (R.) et MORICARD (F.). — Chute de l'action hormonale et menstrua-
tion provoquée par la folliculine chez la femme ovariectomisée. *Ann.*
endocr., **3**, 60, 1942.
846. MORICARD (R.) et ROBEY (M.). — Classification des états dystrophiques de la
muqueuse utérine humaine et déterminisme hormonal. *Ann. endocr.*,
4, 41, 1943.
847. MORICARD (R.) et SIMARD (R.). — Étude comparée de l'activité du benzoate
d'œstradiol des vitamines A et C, du diéthylstilbestrol, dans la fibroma-
tose expérimentale. *Ann. endocr.*, **4**, 399, 1939-1940.
848. MOUCHET (R.) et GÉRARD (P.). — Nègres d'Afrique centrale et cancer. *Bull.*
Soc. path. exot., **19**, 564, 1926.
849. MOULONGUET (P.). — Étude histo-physiologique des ovaires kystiques. *Ann.*
An. path., **5**, 633, 1928.

850. MOULONGUET (P.). — Hormone mâle et lésions mammaires. *Mém. Acad. chir.*, **70**, 65, 1944.
851. MOULONGUET (P.). — Traitement des endométriomes par l'hormone mâle. *Ann. endocr.*, **5**, 121, 1944.
852. MOULONGUET (P.) et DOBKEVITCH (S.). — *Les diagnostics anatomo-cliniques de P. Lecène. Appareil génital de la femme*. 2 vol. Masson, Paris, 1932.
853. MOULONGUET (P.) et ROUSSEAU (E.). — Métrorragies d'origine ovarienne en dehors de tout mécanisme hormonal. *Gyn. obst.*, **42-43**, 185, 1942-1943.
854. MOUNIER-KUHN (P.). — Asthme et glandes endocrines. *Thèse Lyon*. 1925-1926.
855. MRYCZKO (V.). — Contribution à l'étude des fièvres ovariennes et ménopausiques. *Thèse Paris*, 1942.
856. MUCKLE (C. W.). — Suppression de la lactation par le stilbœstrol. *A. J. O. G.*, **40**, 132, 1940.
857. MURRAY (W. S.). — Sécrétion ovarienne et tumorigénèse. *Science*, **66**, 600, 1927.
858. MURRAY (W. S.). — Sécrétion ovarienne et tumorigénèse. *J. canc. res.*, **42**, 18, 1928.
859. MURRAY (W. S.). — Note sur la sécrétion ovarienne et le cancer. *Science*, **67**, 396, 1928.
860. MYERS (W. K.) et KING (Y.). — Remarques sur la ménopause. III. Sensibilité de la femme ménopausée à l'adrénaline. *Bull. J. Hopkin's hosp.*, **47**, 22, 1930.
861. NAUJOKS (H.). — Causes et traitement de la stérilité féminine. *Ther. gegen.*, **77**, 349, 1936.
862. NÉGRIER (M.). — *Recueil de faits pour servir à l'histoire des ovaires et des affections hystériques de la femme*. Paris, 1858.
863. NELATON (W. O.). — Fongosités utérines ; de l'emploi de la curette de Récamier. *Gazette hôp.*, **26**, 71, 1853.
864. NELSON (W. O.). — A propos des inter-relations hypophyso-ovariennes. *Endocr.*, **13**, 187, 1935.
865. NELSON (W. O.). — Le contrôle endocrinien de la glande mammaire. *Phys. rev.*, **16**, 488, 1936.
866. NELSON (W. O.). — *Les hormones sexuelles*. Colloque international. Hermann, Paris, 1937.
867. NELSON (W. O.). — Modifications de l'endomètre et du myomètre, y compris des nodules fibromyomateux, produits dans l'utérus du cobaye par l'administration prolongée d'hormones œstrogènes. *Anat. Rec.*, **68**, 99, 1937.
868. NELSON (W. O.). — Développement atypique de l'utérus provoqué par administration prolongée d'hormones œstrogènes. *Endocr.*, **24**, 50, 1939.
869. NELSON (W. O.) et GALLACHER (J. F.). — Effets de l'hormone mâle sur le lobe antérieur de rats castrés mâles et femelles. *An. rec.*, **64**, 129, 1936.
870. NETTER (A.). — Menstruations anovulaires. Idées actuelles. *Presse Médicale*, **48**, 333, 1940.
871. NETTER (A.). — Étude critique de la valeur des tests de la fonction ovarienne. *Presse Médicale*, **50**, 124, 1942.
872. NETTER (A.). — Infiltrations novocaïniques du sympathique en gynécologie. *Sem. hôp. Paris*, **19**, 112, 1943.
873. NEUMANN (H. O.). — Les tumeurs de la granulosa productrices d'hormones. *Endocr.*, **12**, 166, 1933.
874. NEUMANN (H. O.). — Hormonothérapie en gynécologie. *Klin. Woch.*, **31**, 569, 1933.
875. NEUMANN (H. O.). — Hémorragies juvéniles par suite de l'hyperplasie glandulaire kystique. *Med. Klin.*, **33**, 189, 1937.
876. NOBÉCOURT (J.). — Sexualité et affections de la glande thyroïde dans l'enfance et la jeunesse. *Presse Médicale*, **51**, 477, 1943 et **51**, 209, 1943.
877. NOBLE R. L., EVFA (I. C. S. Mac) et COLLIP (J. B.). — Tumeurs mammaires

- provoquées chez le rat par l'action de tablettes d'œstrones. *Can. méd. ass.*, **33**, 413, 1940.
878. NOËL (M.). — Les aménorrhées hyperhormonales des jeunes filles. *Thèse Paris*, 1943.
879. NOVAK (E.). — Relations entre l'hyperplasie de l'endomètre et les hémorragies utérines. *J. A. M. A.*, **75**, 292, 1920.
880. NOVAK (E.). — Travaux récents sur les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse dans les problèmes gynécologiques, notamment en ce qui concerne les troubles de la menstruation. *Endocr.*, **15**, 273, 1931.
881. NOVAK (E.). — Morphologie de l'épithélium génital en ce qui concerne certaines différenciations anormales. *A. J. O. G.*, **24**, 635, 1932.
882. NOVAK (E.). — Discussion de l'article de Werner et Collier. *J. A. M. A.*, **101**, 1471, 1933.
883. NOVAK (E.). — Causes endocriniennes de stérilité. *Practitioner*, **132**, 343, 1934.
884. NOVAK (E.). — Curette à aspiration pour biopsie endométriale. *J. A. M. A.*, **104**, 1497, 1935.
885. NOVAK (E.). — L'emploi et les abus des produits glandulaires modernes dans les troubles gynécologiques. *J. A. M. A.*, **105**, 662, 1935.
886. NOVAK (E.). — Nouveaux aspects de la physiologie de la reproduction. *A. J. O. G.*, **30**, 495, 1933.
887. NOVAK (E.). — Un bref aperçu de l'endocrinologie en gynécologie et de l'organothérapie. *A. J. O. G.*, **32**, 887, 1936.
888. NOVAK (E.). — Discussion de l'article de Payne (344). *A. J. O. G.*, **34**, 777, 1937.
889. NOVAK (E.). — Quelques aspects moins connus de l'endocrinologie gynécologique. *A. J. O. G.*, **34**, 237, 1937.
890. NOVAK (E.). — La ménopause et ses problèmes. *J. A. M. A.*, **110**, 619, 1938.
891. NOVAK (E.). — Syndromes cliniques imputables au manque d'ovulation. *A. J. O. G.*, **37**, 605, 1939.
892. NOVAK (E.). — Usage clinique des hormones sexuelles de la femme. *Endocr.*, **25**, 450, 1939.
893. NOVAK (E.). — Diagnostic et traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. *Am. J. Surg.*, **48**, 205, 1940.
894. NOVAK (E.). — Cycles anovulatoires chez les femmes. *Ann. fac. méd. Montevideo*, **25**, 687, 1940.
895. NOVAK (E.). — Hémorragies post-ménopausique, hasard d'une thérapeutique au diéthylstilbestrol. *J. A. M. A.*, **125**, 98, 1944.
896. NOVAK (E.). — Type constitutionnel de sujets avec puberté précoce (9 cas). *A. J. O. G.*, **47**, 20, 1944.
897. NOVAK (E.) et BRAWNER (J. N.). — Tumeurs de la granulosa. *A. J. O. G.*, **28**, 637, 1934.
898. NOVAK (E.) in CURTIS (A. H.). — « *Obstetrics and gynecology* ». Philadelphie, W. B. Saunders, 1933, vol. 3, p. 124.
899. NOVAK (E.) et ENMEI-YUI. — Relations entre l'hyperplasie endométriale et l'adéno-carcinome de l'utérus. *A. J. O. G.*, **32**, 674, 1936.
900. NOVAK (E.), GRAY (M.) et LAMAN (A.). — A propos de certaines tumeurs ovariennes cliniques et pathologie. *A. J. O. G.*, **31**, 213, 1936.
901. NOVAK (E.) et HURD (G. B.). — L'emploi de l'hormone hypophysaire lutéinisante dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. *A. J. O. G.*, **22**, 501, 1931.
902. NOVAK (E.) et MARTZLOFF (K. A.). — Etude de l'hyperplasie endométriale. *A. J. O. G.*, **8**, 385, 1924.
903. OBERLING (CH.) et GUÉRIN (M. et P.). — Production expérimentale de tumeurs hypophysaires chez le rat. *C. R. Soc. biol.*, **123**, 1152, 1936.
904. OBERLING (CH.) et SANNIE (CH.). — Hormones et carbures cancérogènes. *Journ. méd. Paris*, 1937, p. 826. Baillière.

905. ODINET (M. J.). — Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus. Leurs applications cliniques et thérapeutiques. *Thèse Paris*, 1934.
906. OERTEL (H.). — Sur le mécanisme du développement du cancer. *Canad. Med. A. J.*, **23**, 183, 1930.
907. ØESTERGAARD (E.). — Importance de l'action synergique de l'oestrine et de la progestine pour maintenir la phase déciduale de l'endomètre chez les lapines. *C. R. Soc. biol.*, **126**, 807, 1937.
908. ØESTERGAARD (E.). — Incapacité de la progestine à conserver la phase déciduale de l'endomètre chez les lapines. *C. R. Soc. biol.*, **126**, 804, 1937.
909. ØESTERREICHER (W.). — Le dosage de l'hormone gonadotrope et de la folliculine dans les manies, dépressions et schizophrénies. *Wien. Klin. Woch.*, **47**, 1385, 1934.
910. OGINO (K.). — Sur le moment de la conception chez la femme ; son emploi dans la pratique. *Z. gyn.*, **56**, 712, 1932.
911. OKEY (R.) et STEWART (D.). — Régime et cholestérolémie chez la femme normale. *J. biol. chem.*, **99**, 717, 1932.
912. OLHAUSEN (R.). — Endométrie hyperplasique, chronique, du corps utérin (endometritis fungosa). *A. gyn.*, **8**, 97, 1875.
913. ORSONI (S.). — Crise intermenstruelle. *Thèse Paris*, 1942.
914. OUBET (P.). — Propriétés anti-thyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyro-stimuline hypophysaire. *C. R. Soc. biol.*, **123**, 1177, 1936.
915. OUBET (P.). — Recherches sur les propriétés antithyréo-stimulantes du sang d'animaux traités durant une courte période, par un extrait purifié de préhypophyse. *C. R. Soc. biol.*, **126**, 710, 1937.
916. OUBET (P.). — Contribution expérimentale à l'étude critique de la théorie des anti-hormones. *Thèse Bordeaux*, 1940-1941.
917. OURY (P.) et LARMURIER (X.). — Quelques aspects étiologiques de la tétanie de l'adulte. *Documentaire médical*, **36**, 19, 1938.
918. OVERHOLSER (M. D.) et ALLEN (E.). — Les injections prolongées d'œstrone et d'hormones hypophysaires associées au traumatisme chronique sont-elles capables de produire un état précancéreux du col utérin du singe ? *Anat. rec.*, **55** (No 4, suppl.), 32, 1932 (extrait du 49^e Congrès annuel de l'Association américaine d'anatomie).
919. OVERHOLSER (M. D.) et ALLEN (E.). — Hormones ovariennes et stimulation traumatique du col utérin du singe aboutissant à un état d'apparence cancéreuse. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **30**, 1322, 1933.
920. OVERHOLSER (M. D.) et ALLEN (E.). — Développement atypique de l'épithélium cervical du singe par des injections prolongées d'hormone ovarienne combinée à un traumatisme chronique. *Surg. gyn. obst.*, **60**, 129, 1935.
921. PACI (G.). — Le test de Schiller à la ménopause ; son emploi dans la recherche de la carence folliculine. *Mon. ostet. gin.*, mars-avril 1939.
922. PAGES (R.). — Hyperfolliculinie et insuffisance mammaire. *Rev. méd. Paris*, **56**, 387, 1939.
923. PALLOT (G.). — Étude physiologique des ovaires microkystiques. Recherches anatomiques et expérimentales. *Thèse Lyon*, 1931-1932.
924. PALMER (R.). — Explorations fonctionnelles échelonnées et convergentes et diagnostic hormonal dans la stérilité. *Rev. fr. gyn.*, **36**, 246, 1941.
925. PALMER (R.). — Le déterminisme hormonal de l'apparition et de la disparition des glaires filantes du col utérin chez la femme. *C. R. Soc. biol.*, **135**, 366, 1941.
926. PALMER (R.). — A propos de la pathogénie de la crise douloureuse intermenstruelle. *Rev. fr. gyn.*, **39**, 74, 1944.
927. PALMER (R.), CHRISTÉAS (C.) et PETRESCU (J.). — Étude de la contractilité utérine chez la femme en dehors de la gestation. *Bull. soc. obst. et gyn.*, **28**, 404, 1939.

928. PALMER (R.) et DEVILLERS (J.). — Action thermique des hormones sexuelles. *C. R. Soc. biol.*, **130**, 895, 1939.
929. PALMER (R.) et DEVILLERS (J.). — Cycle ovarien et courbe thermique. Utilisation pour le diagnostic de la date de l'ovulation. *C. R. Soc. fr. gyn.*, **9**, 60, 1939.
930. PALMER (R.) et DEVILLERS (J.). — L'insufflation kymographique dans les sténoses et les obstructions tubaires. *Gyn. obst.*, **40**, 38, 1939.
931. PALMER (R.) et MARCILLE (Mlle). — Étude des aménorrhées secondaires de la période 1940-1941. *Quest. gyn. act.*, **1**, 19, 1942.
932. PALMER (R.) et ORSONI (S.). — Pathogénie des hémorragies intermenstruelles. *Bull. soc. obst. gyn.*, **28**, 613, 1939-1940.
933. PALO (A. DE). — L'endométriase. *La cass. Ostetr. gin.*, avril 1940.
934. PANKOW (VON). — Les causes des hémorragies utérines. *Munch. med. Woch.*, **56**, 2701, 1909.
935. PANKOW (O.). — Hémorragies utérines provoquées par un trouble de régénération de l'endomètre. *Monat. geburtsh.*, **67**, 74, 1924.
936. PARCHEMINEY (G.). — *Exposé clinique d'un cas d'impuissance*. Biblioth. psychanalytique. Denoël et Steele, Paris, 1936.
937. PARHON (C. I.). — Sur le syndrome hyperhydropexique (hyper-rétro-hypophysaire). *Soc. méd. Hôp. Paris*, **49**, 768, 1933.
938. PARHON (C. I.) et CAHANE (M.). — Recherches sur l'action de la gynékhormone (ou folliculine) sur la teneur en eau des muscles et de quelques organes. *C. R. Soc. biol.*, **121**, 1119, 1936.
939. PARHON (C. I.), COBAN (S.) et FASTLICH (G.). — La castration ovarienne exerce-t-elle une action favorable sur la durée de survie des animaux thyroparathyroïdectomisés. *C. R. Soc. biol.*, **112**, 1444, 1933.
940. PARHON (C. I.) et GOLDSTEIN (M.). — *Traité d'endocrinologie*. Vol. I : *Glande thyroïde*. Jassy Viuta Romineasca, 1923, p. 440.
941. PARKES (A. S.). — *Les sécrétions internes de l'ovaire*. Longmans Grellu et Co, Londres, 1929.
942. PARKES (A. S.). — Sur la synergie entre œstrine et ocytocine. *J. phys.*, **69**, 463, 1930.
943. PARKES (A. S.). — Activité biologique des androgènes. *Chem. ind.*, **54**, 928, 1935.
944. PARKES (A. S.). — Hyperplasie endométriale expérimentale. *Lancet*, **1**, 485, 1935.
945. PARKES (A. S.) et BELLERBY (C. W.). — Études sur la sécrétion interne de l'ovaire : II. Effets de l'injection d'hormone œstrogène durant la grossesse. *Journ. phys.*, **62**, 145, 1926.
946. PARKES (A. S.) et ZUCKERMAN (S.). — Le cycle menstruel des primates. Part. II. Effet de l'œstrine sur les babouins et les macaques. *J. Anat.*, **65**, 272, 1931.
947. PATEL (J.). — Les déséquilibres fonctionnels de l'appareil génital de la femme. *Bull. méd.*, **55**, 215, 1941.
948. PAVLOV (J.). — *Leçons sur l'activité du cortex cérébral*. Trad. Trifonov. Legrand, Paris, 1929.
949. PAYNE (F. L.). — La signification clinique de l'hyperplasie endométriale. *A. J. O. G.*, **34**, 762, 1937.
950. PENDE (N.). — Les tests des dysfonctions thyroïdiennes en clinique. *Journées méd. Paris*, p. 226. Baillière, 1937.
951. PERALTA RAMOS (A.). — Le dosage de la folliculine. *Presse Médicale*, **48**, 270, 1940.
952. PETIT-DUTAILLIS (P.). — Pathogénie des fibromes utérins et indications actuelles de leur traitement (Sur une série de 53 cas traités). *La Gynéc.*, **23**, 321, 1924.
953. PFEIFFER (C. A.). — Les effets d'un trouble de l'équilibre endocrinien pro-

- voqué expérimentalement chez les souris femelles. *Anat. Rec.*, **75**, 463, 1939.
954. PIERRA (L. M.). — Quelques observations sur le pH vaginal et cervical ; son rôle, ses variations. *R. F. gyn. et obst.*, **35**, 21, 1940.
955. PIERSON (H.). — Prolifération adénomateuse de l'épithélium utérin chez la lapine par injection de folliculine et de lutéine associés à des badigeonnages au goudron. *Z. Krebs.*, **41**, 403, 1934.
956. PIGEAUD (H.) et CONTAMIN (R.). — État de mal asthmatique simulant la granuléc chez une femme enceinte. *Lyon médical*, **157**, 711, 1936.
957. PIGHINI (G.) et DELFINI (C.). — L'action du liquide folliculaire sur les rats impubères mâles et femelles. *Endocr. Pat.*, **7**, 343, 1932.
958. PINARD (A.). — Des fibromyomes de l'utérus et en particulier des causes qui favorisent leur éclosion ou leur développement. *Ann. gyn. obst.*, **2**, 1, 1903.
959. PINCUS (G.) et KIRSCH (R. E.). — Stérilité des lapines par injection de folliculine. *Am. J. phys.*, **115**, 219, 1936.
960. POLAK (J. O.) et MAZZOLA (V. P.). — Effets de la torsion expérimentale de l'utérus sur les vaisseaux du paramètre et des tissus contigus. *A. J. O. G.*, **21**, 638, 1931.
961. POLZI (A.). — Dégénération micro-cellulaire des ovaires en tant que cause vraisemblable des hémorragies génitales incoercibles. *Wien. Klin. Woch.*, **25**, 623, 1912.
962. PORAK (R.) et PHANG-MISSAO. — Action des extraits thyroïdiens sur la diurèse. A propos d'une observation de polynévrite du type végétatif et des résultats de l'opothérapie thyroïdienne sur la quantité et la qualité des urines dans ce syndrome clinique. *Rev. fr. endocr.*, **1**, 159, 1923.
963. PORTES (L.). — Rapports de la fibromatose utérine et de l'hyperfolliculinie. *Bull. soc. obst. gyn.*, **27**, 275, 1938.
964. PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — Endomètre et gestation. *Gyn. obst.*, **40**, 298, 1939-1940.
965. PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — Considérations sur la menstruation artificielle par injections de benzoate d'œstradiol et de progestérone. *Presse Médicale*, **49**, 691, 1941.
966. PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — Action des œstrogènes naturels par voie per-linguale sur l'endomètre de la femme ovariectomisée. *Ann. end.*, **3**, 74, 1942.
967. PORTES (L.) et VARANGOT (J.). — La folliculine possède-t-elle une action abortive chez la femme ? *Presse Médicale*, **51**, 78, 1943.
968. PRATT (J. P.). — Symptômes frustes traduisant la rupture d'un kyste folliculaire ou lutéinique. *A. J. O. G.*, **27**, 816, 1934.
969. PRETET (H.). — Crises vésicales à répétition avec pyurie et colibacillurie sans colibacillose. Autosérothérapie « dirigée ». *Arch. hosp.*, **3**, 169, 1939.
970. PRETET (H.), FERRIER (M.) et TEITELBAUM (H.). — Obésités et connexions chloro-protidiques du sérum. *Concours méd.*, **23**, 1566, 1939.
971. PRIESTLEY (W. O.). — Cas de dysménorrhée intermenstruelle ou intermédiaire. *Brit. Med. J.*, **2**, 431, 1872.
972. PROUST (R.), MORICARD (R.) et ROMER (P.). — De l'élévation du taux de l'élimination de l'hormone antéhypophysaire dans les urines dans les cas de métropathies d'origine ovarienne. *Gyn. obst.*, **31**, 1, 1935.
973. PUECH (A.). — Syndrome hyperfolliculinique à manifestations rénales, respiratoires et cutanées avec hyperthermie. *Soc. sc. méd. et biol.*, Montpellier, 9 janvier 1942.
974. RAMBERT (P.). — Le problème des antihormones. *Paris méd.*, **29**, 345, 1939.
975. RANDALL (L. M.) et HERREL (W. E.). — Modifications kystiques de l'endomètre. *Surg. gyn. obst.*, **65**, 666, 1937.

976. RASMUSSEN (K. B.). — Résultats de traitement pour stérilité. *Act. obst. gyn. Scand.*, **22**, 369, 1943.
977. RATHERY (F.), MARIE (J.) et MAXIMIN (M.). — Deux cas de diabète insipide. *Soc. méd. Hôp.*, **43**, 874, 1927.
978. RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et LAURENT (Y.). — Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes dépancréatées. *C. R. Soc. biol.*, **99**, 679, 1928.
979. RAUSCHER (H.). — A propos de l'activité des œstrogènes de synthèse par voie buccale chez les femmes castrées ou ménopausées depuis longtemps. *Klin. Woch.*, **24**, 835, 1942.
980. RAYNA (A.). — Le développement des seins par application locale d'hormones œstrogènes. *Presse Médicale*, **47**, 1128, 1939.
981. RAYNAUD (R.). — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes. Mécanisme de l'avortement folliculinique. *Thèse Alger*, 1934.
982. RÉCAMIER (J.). — Observations cliniques sur les maladies de l'utérus. *Gaz. Hôp. Paris*, **2**, 74, 1850.
983. REDING (R.). — Œstrone, grossesse et état humoral. *C. R. Soc. biol.*, **128**, 1485, 1938.
984. REDING (R.). — Antagonisme entre l'extrait ovarien total et l'œstrone. *C. R. Soc. biol.*, **130**, 277, 1939.
985. RENONDEAU (G.). — Études sur les rapports du système nerveux avec les fonctions génitales de la femme. *Thèse Paris*, 1939.
986. REYNOLDS (S. R. M.). — *Physiologie de l'utérus*. Hæber. New-York, 1939.
987. REYNOLDS (S. R. M.) et ALLEN (W. M.). — Effets de l'hormone du corps jaune sur la motilité utérine. *Am. J. phys.*, **102**, 39, 1932.
988. RICHELOT (L. G.). — Endométrite et curage. *Ann. gyn. obst.*, **32**, 271, 1889.
989. RIVOIRE (R.). — *La science des hormones*. Gallimard, Paris, 1938.
990. RIVOIRE (R.). — *Acquisitions nouvelles en endocrinologie*. 4^e éd. Masson, Paris, 1942.
991. ROBERT (A.). — Remarques cliniques sur les phlegmasies chroniques de la membrane muqueuse de l'utérus et sur leur traitement. *Bull. therap.*, **31**, 344, 1846.
992. ROBIN (C.). — Mémoire pour servir à l'histoire anatomique et pathologique de la membrane muqueuse utérine, de son mucus de la caduque et des œufs ou mieux glandes de Naboth. *Arch. gén. méd.*, **17**, 405, 1848.
993. ROBINSON (A.), DATNOW (M. M.) et JEFFCOATE (I. N. A.). — Remarques sur l'avortement et le travail sous l'influence de folliculine. *Brit. med. J.*, **4**, 749, 1935.
994. ROBSON (J. M.). — *Acquisitions récentes en sexologie et génétique*. P. Blakiston's Son et Co, Philadelphie, 1934.
995. ROBSON (J. M.). — Réactions du myomètre et de l'endomètre utérin de la lapine à la testostérone. *Quart. J. exper. phys.*, **26**, 335, 1937.
996. ROBSON (J. M.). — Maintien et prolongation de la grossesse par des substances œstrogènes chez des lapines hypophysectomisées. *Pr. phys. soc. J. phys.*, **92**, 371, 1938.
997. ROCK (J.). — Le rôle de la biopsie endométriale d'un point de vue diagnostique. *Am. J. surg.*, **48**, 228, 1940.
998. ROCK (J.) et BARTLETT (M. K.). — Études biopsiques de l'endomètre. *J. A. M. A.*, **108**, 2022, 1937.
999. RONGY (A.), GORDON (H.) et TAMIS (A.). — Hémorragies utérines. *A. J. O. G.*, **34**, 300, 1936.
1000. ROSENHEIM (O.) et KING (H. D.). — La chimie des stérols acides biliaires et autres constituants cycliques des huiles et graisses naturelles. *Ann. rev. bioch.*, **3**, 87, 1934.
1001. ROSNER (A.). — Pathogénie des myomes et état constitutionnel des organes génitaux de la femme. *Gyn. obst.*, **5**, 359, 1922.

1002. ROUSSY (G.). — Les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales. *Journées méd. Paris*, p. 9. Baillière, 1937.
1003. ROUSSY (G.) et GUÉRIN (M.). — Les tumeurs mammaires bénignes chez l'animal, leur intérêt biologique. *Presse Médicale*, **52**, 313, 1944.
1004. ROWNTREE (L. G.). — Le thymus. *J. A. M. A.*, **105**, 592, 1935.
1005. ROWNTREE (L. G.) et BRUNSTING (L. A.). — Eau ou graisse ? La rétention d'eau dans l'obésité endocrinienne. *Endocrinology*, **17**, 376, 1933.
1006. ROWNTREE (L. G.), CLARK (J. H.) et HANSON (A. M.). — Effets biologiques de l'extrait thymique. *J. A. M. A.*, **103**, 1425, 1934.
1007. RUBINSTEIN (H.), KURLAND (A.) et GOODWIN (M.). — Effet de presseur sur la croissance du propionate de testostérone en excès. *Endocr.*, **25**, 720, 1939.
1008. RUGE (K.). — A propos de l'étiologie et de l'anatomie de l'endomètre. *Z. gyn.*, **5**, 317, 1880.
1009. RUGE (C.) et VEIT (J.). — Le cancer de l'utérus. *Z. geb.*, **7**, 138, 1882.
1010. SÆTHRE (N.). — Dosage des hormones sexuelles dans les psychoses. *Klin. Woch.*, **12**, 1409, 1933.
1011. SAINTON (P.), SIMONNET (H.) et BROUHA (L.). — *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*. Masson, Paris, 1942.
1012. SAITO (T.). — Sur l'influence des glandes sexuelles sur l'inhibition de la thyroïde. *Fol. endocr.*, **6**, 13, 1930.
1013. SAITZ (Z.). — L'urètre pendant la période menstruelle. *Z. gyn.*, **55**, 418, 1931.
1014. SALMON (U. J.), WALTER (R. T.) et GEIST (S. H.). — Production d'un endomètre progestatif chez des femmes ménopausées avec Pregnen-in-17-on-3-ol-17 per os. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **40**, 252, 1939.
1015. SAMUELS (J.). — Le cycle de la femme. *Rev. fr. gyn.*, **35**, 65, 1940.
1016. SARDIN (M.). — Contribution à l'étude des rapports du fibrome utérin avec le dysfonctionnement endocrinien. *Thèse Paris*, 1933.
1017. SCEMLA (J.). — Ovarite scléro-kystique traitée par la résection partielle des ovaires ; guérison des troubles menstruels et cessation d'une stérilité datant de 8 ans. *Bull. soc. obst. gyn.*, **24**, 419, 1935.
1018. SCHAFER (LISA). — Nouvelles observations sur la thérapeutique par la vitamine E. *Klin. Woch.*, **24**, 991, 1942.
1019. SCHEFFEY (L. C.), THUDUM (W. J.) et FARELL (D. M.). — Résultats dans le traitement du cancer du corps de l'utérus chez 75 malades, avec un recul de 5 années. *A. J. O. G.*, **46**, 786, 1943.
1020. SCHENK (F.). — L'action de l'adrénaline sur le sang de l'homme ; ses rapports avec les fonctions de la rate. *Med. klin.*, **16**, 279, 1920.
1021. SCHIKELE (G.) et KELLER (F.). — L'hyperplasie glandulaire de la muqueuse utérine et ses rapports avec les hémorragies utérines. *A. gyn.*, **95**, 586, 1911-1912.
1022. SCHIKELE (G.) et KELLER (F.). — La dégénérescence microkystique des ovaires. Ses rapports avec les hémorragies utérines. *A. gyn.*, **95**, 609, 1911-1912.
1023. SCHOCKAERT (J. A.). — Grossesse, cancer et folliculine. *Bruz. méd.*, **45**, 1010, 1933.
1024. SCHOCKAERT (A.) et FERIN (J.). — Sur quelques effets de l'administration pérorale d'un dérivé de la progestérone : l'anhydrooxyprogestérone ou prégnéninolone. *Bruz. méd.* Communication faite à la Soc. roy. de Gyn. obst. le 2 mars 1940.
1025. SCHOENDUBE (W.) et KALK (A.). — Influence des extraits hypophysaires sur l'estomac. *Arch. Verdauungskr.*, **36**, 227, 1925.
1026. SCHON (I.). — *Inaug. Diss.* Kiel, 1934.
1027. SCHON (J.). — Études sur la folliculinie et les androgènes dans les urines chez la femme, en particulier dans les tumeurs. *Ber. ges. gyn.*, **30**, 531, 1933.

1028. SCHROEDER (R.). — Les modifications des glandes de l'épithélium de la muqueuse utérine dans la période inter et prémenstruelle. *A. gyn.*, **88**, 1, 1909.
1029. SCHROEDER (R.). — Contribution à l'étude de l'anatomie normale et pathologique de la muqueuse utérine. *A. gyn.*, **98**, 81, 1912.
1030. SCHROEDER (R.). — *L'évolution cyclique menstruelle de la muqueuse utérine*. August Hirschwald, Berlin, 1913.
1031. SCHROEDER (R.). — A propos des rapports de l'ovulation et de la menstruation (en même temps qu'une contribution à l'étude de la genèse du corps jaune). *A. gyn.*, **101**, 1, 1913.
1032. SCHROEDER (R.). — Études anatomiques se rapportant au cycle menstruel normal et pathologique. *A. gyn.*, **104**, 27, 1913.
1033. SCHROEDER (R.). — Pathogénie des méno- et surtout métrorragies. *A. gyn.*, **110**, 633, 1919.
1034. SCHROEDER (R.). — « Aktinomykosa » des ovaires. *Z. gyn.*, **46**, 193, 1922.
1035. SCHROEDER (R.). — Le cycle menstruel de la femme et ses troubles. Munich, Bergmann, 1928 in *Veit-Stöckels, Handbuch des gyn.* II, réédité en 1936.
1036. SCHROEDER (R.). — Le cycle génital des femmes et ses troubles. *Hand. gyn.*, 2 hâlfte München, **1**, 2, 1928.
1037. SCHROEDER (R.). — Sur le mode d'emploi clinique des hormones sexuelles (notre test clinique). *Dtsch. klin. Woch.*, **55**, 3, 1929.
1038. SCHROEDER (R.). — Sur les troubles de la formation de la folliculine par l'ovaire, en ce qui concerne notamment les follicules persistants. *Geb. Frauenh.*, **1**, 727, 1939.
1039. SCHUSCHIANA (P.). — Résultats de la destinée des hormones sexuelles chez la femme ; les hormones sexuelles dans les urines et dans les fèces : a) dans la métropathie hémorragique juvénile (hyperplasie glandulokystique) ; b) dans les tumeurs de la granulosa. *Z. gyn.*, **54**, 1924, 1930.
1040. SCHUSCHIANA (P.). — Destinée des hormones sexuelles. *Z. gyn.*, **54**, 1929, 1930.
1041. SCHWENK (E.) et HILDEBRANDT (F.). — Production d'hormone folliculaire. *Bioch. Z.*, **259**, 240, 1933.
1042. SCIPIADES (E.). — Effets des injections de testostérone sur l'évolution de la grossesse chez des rates castrées et non castrées (présenté par HARTMAN (C. G.)). *Pr. soc. exp. biol. med.*, **37**, 242, 1937.
1043. SEABORN (E.) et CHAMPY (Ch.). — Structure de l'ovaire de la jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation. *C. R. Soc. biol.*, **89**, 1091, 1923.
1044. SEELIG (M. G.). — Dibenzanthracène 1.2.5.6. agent cancérogène. *Am. J. Canc.*, **20**, 827, 1934.
1045. SEGUY (J.). — La stérilité ovarienne. *Bull. méd.*, **49**, 743, 1935.
1046. SEGUY (J.). — Étude étiologique et clinique de la stérilité. *Rev. fr. gyn.*, **31**, 280, 1936.
1047. SEGUY (J.). — Le syndrome de l'ovulation sidérée et follicule persistant. *Presse Médicale*, **49**, 660, 1941.
1048. SEGUY (J.) et SIMONNET (H.). — Recherche de signes directs d'ovulation chez la femme. *Gyn. obst.*, **28**, 637, 1933.
1049. SEGUY (J.) et VIMEUX (J.). — Glair cervical et ascension des spermatozoïdes. *Gyn. obst.*, **27**, 346, 1933.
1050. SEHRT (E.). — Sur l'étiologie thyroïdienne des métropathies hémorragiques. *Münch. med. Woch.*, **60**, 961, 1913.
1051. SEITZ (A.). — Les hormones ovariennes considérées comme cause d'accroissement des myomes utérins. *Münch. med. Woch.*, **58**, 1281, 1911.
1052. SEITZ (A.). — Contribution à la pathogénie des ménométrorragies. *A. gyn.*, **116**, 232, 1922.
1053. SEITZ (L.). — *Croissance gonades et transplantation comme moyen curatif ou améliorant de troubles hormonaux*. Verlag von Jul. Springer, Berlin, 1939.

1054. SELYE (H.), COLLIP (J. B.) et THOMPSON (D. L.). — Effets de l'œstrine sur les ovaires et les surrénales. *Proc. Soc. exp. biol.*, **32**, 1377, 1935.
1055. SERDJUKOW. — *Relations fonctionnelles entre le parenchyme sécrétoire de l'ovaire et parenchyme cortical de la surrénale*. Moscou, 1924.
1056. SERGENT (E.) et MAMOU (H.). — Tétanie spontanée grave de l'adulte. *Monde médical*, **48**, 457, 1938.
1057. SERSIRON (D.). — Contribution à l'étude des aménorrhées secondaires. *Thèse Paris*, 1941.
1058. SEVERINGHAUS (A. E.). — Effet de la castration chez le cobaye sur l'activité gonadotrope de l'hypophyse. *Am. J. physiol.*, **101**, 309, 1932.
1059. SHAPIRO (B. G.). — Contrôle de la sécrétion urinaire par le lobe antérieur de l'hypophyse. *Lancet*, **2**, 1457, 1938.
1060. SHARPEY-SCHAFER (E. P.) et SCHRIEBE (I.). — Effet des œstrogènes sur le volume urinaire. *Lancet*, **2**, 973, 1939.
1061. SHAW (W.). — Hémorragie utérine irrégulière. *J. O. G. Br. Emp.*, **36**, 1, 1929.
1062. SHELESNYAK (M. C.) et ROSEN (S.). — Corrélations entre la muqueuse nasale et le cycle sexuel. *Endocr.*, **23**, 58, 1938.
1063. SHORR (E.), PAPANICOLAOU (G. N.) et STIMMEL (B.). — Neutralisation de la folliculine chez la femme par administration simultanée d'hormone mâle. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **38**, 759, 1938.
1064. SIEBKE (H.). — Précisions sur l'élimination des hormones sexuelles. Les hormones sexuelles dans le sang. *Z. gyn.*, **53**, 2430, 1929.
1065. SIEBKE (H.). — « Thelykinin » et « androkinin » hormones féminines et masculines, dans l'organisme de la femme. *A. gyn.*, **146**, 417, 1931.
1066. SIEBKE (H.). — L'hormone folliculaire dans l'urine. *Journées méd. Paris*, p. 367. Baillière, 1937.
1067. SIEGERT (F.). — Hormone folliculaire et métaplasie de l'épithélium pavimenteux de la muqueuse du corps utérin. *A. Gyn.*, **165**, 135, 1937.
1068. SILBERSTEIN (F.), FELLNER (O. O.) et ENGEL (P.). — Apparition dans certaines circonstances de substances œstrogènes dans le sang et les tissus. *Z. Krebsf.*, **35**, 420, 1932.
1069. SIMONNET (H.). — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. *Thèse Paris*, 1936 (Masson).
1070. SIMONNET (H.) et BÉCLÈRE (CL.). — Valeur et conditions pratiques du dosage des corps œstrogènes urinaires. *Journées gynéc. de Bordeaux*, 26-27 juin 1943.
1071. SIMONNET (H.) et BÉCLÈRE (CL.). — Valeur et signification de dosages d'hormones gonadotropes de folliculine et de progestérone dans les urines. *Presse Médicale*, **51**, 91, 1943.
1072. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — *Le corps jaune. Étude biologique, clinique et thérapeutique*. Masson, Paris, 1939.
1073. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Physiologie du corps jaune. *Gyn. obst.*, **39**, 10, 1939.
1074. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — *Les androgènes. Études biologique, clinique et thérapeutique*. Masson, Paris, 1941.
1075. SIMONS (J. H.). — Traitement des avortements. *Am. J. surg.*, **118**, 37, 1940.
1076. SIMPSON (J. W.) et BURCH (J. C.). — Production expérimentale d'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre avec des substances œstrogènes d'urines de parturiente. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **32**, 1570, 1934-1935.
1077. SIMPSON (J. W.), ELLISON (E. T.), PHELPS (D.) et BURCH (J. C.). — Évaluation du facteur hypophysaire dans l'interprétation des modifications de l'endomètre. *A. J. O. G.*, **32**, 129, 1936.
1078. SLYE (M.), HOLMES (H. F.) et WELLS (H. G.). — Néoplasmes intra-craniens chez les petits animaux. *Am. J. cancer*, **15**, 1387, 1931.
1079. SMITH (P. E.). — Ablation et transplantation de l'hypophyse chez le rat. *Anat. rec.*, **32**, 221, 1926.

1080. SMITH (P. E.). — Accélération du développement du système génital femelle par greffe hypophysaire quotidienne. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **24**, 131, 1926.
1081. SMITH (G. V.). — Étude clinique et pathologique de 159 cas d'endométrioses. *A. J. O. G.*, **17**, 806, 1929.
1082. SMITH (P. E.). — Sensibilité comparée du tractus génital à la folliculine de rats hypophysectomisés et ovariectomisés. *Am. J. phys.*, **99**, 349, 1932.
1083. SMITH (P. E.). — Les effets sur les glandes de l'ablation et de l'implantation d'antéhypophyse, in ALLEN (E.), *Sex and internal secretions*. Londres, 1932, p. 734.
1085. SMITH (P. H.). — Étude de 1.200 cas d'hystérectomie. *A. J. O. G.*, **40**, 118, 1940.
1086. SMITH (P. E.) et ENGLE (E. T.). — Expérimentation à propos du rôle de l'antéhypophyse dans le développement et la régulation du système génital. *Am. J. Anat.*, **40**, 159, 1927.
1087. SMITH (P. E.) et ENGLE (E. T.). — Prévention de l'hémorragie utérine expérimentale du singe par l'extrait de corps jaune. *Proc. soc. exp. med.*, **29**, 1225, 1932.
1088. SMITH (G. V.) et RECK (J.). — Hémorragies utérines fonctionnelles ; résultats du traitement par l'extrait d'urine de femme enceinte. *Surg. gyn. obst.*, **57**, 100, 1933.
1089. SMITH (G. S. VAN) et SMITH (O. W.). — Études sur l'excrétion urinaire de l'oestrine notamment en ce qui concerne l'effet de l'hormone lutéinisante et de la progestérone. *Am. J. phys.*, **98**, 378, 1931.
1090. SMITH (G. S. VAN) et SMITH (O. W.). — L'excrétion de la folliculine par la femme. *Am. J. phys.*, **100**, 333, 1932.
1091. SNODGRASS (J. M.), ROCK (J.) et MENKIN (M. F.). — La valeur de l'« ovulation potentials ». *Am. J. phys.*, **140**, 394, 1943.
1092. SOULAIRAC (A.). — Hormones sexuelles et troubles mentaux. *Presse Médicale*, **50**, 692, 1942.
1093. SPADAFINA (L.). — Recherches expérimentales sur l'action du liquide folliculaire et de l'extrait de corps jaune sur le cœur isolé du cobaye. *Riv Pat.*, **10**, 411, 1933.
1094. SPENCE (A. W.). — Le propionate de testostérone dans les mastites chroniques. *Lancet*, **2**, 820, 1939.
1095. SPIVACK (M.). — Histopathologie utérine dans les hémorragies utérines essentielles. *Surg. gyn. obst.*, **54**, 733, 1932.
1096. STAFFER (H.). — *Traité de kinésithérapie gynécologique*. Paris, 1897.
1097. STEIN (I. F.). — L'ovulation et ses rapports avec le cycle menstruel. *A. J. O. G.*, **34**, 710, 1936.
1098. STERNBERG (C.). — Tumeur (choristom) neuro-hypophysaire et œdèmes étendus. *Centr. fally. Path. u. path. anat.*, **31**, 585, 1921.
1099. STIEVE (H.). — L'influence de la peur et l'influence psychique sur la structure et les fonctions des organes génitaux de la femme. *Z. gyn.*, **67**, 1698, 1942.
1100. STORA (R.). — Hormone folliculaire et psychoses. *Thèse Paris*, 1939.
1101. STRACHAN (J. I.) et SKOTTOWE (I.). — La menstruation et la ménopause dans les maladies mentales. *Lancet*, **1**, 1038, 1933.
1102. SUNTZEFF (V.), BURNS (E. L.), MOSKOP (M.) et LÖEB (L.). — Action de la folliculine sur la fréquence du cancer mammaire chez la souris. *Am. J. Cancer*, **27**, 229, 1936.
1103. SUNTZEFF (V.), BURNS (E. L.), MOSKOP (M.) et LÖEB (L.). — Sur les modifications prolifératives survenant dans l'épithélium du vagin et du col de la souris à mesure de la progression de l'âge et sous l'influence des hormones oestrogènes expérimentalement administrées. *Am. J. Cancer*, **32**, 256, 1938.
1104. SWEENEY (J. S.). — Œdème menstruel. *J. A. M. A.*, **103**, 231, 1934.

1105. SZARKA (A.). — Action des hormones folliculaires sur la muqueuse utérine humaine. *Z. geb.*, **122**, 242, 1941.
1106. SZARKA (S.). — Rôle des hormones sexuelles dans l'hyperprolifération de la muqueuse utérine. *Orvosi hetil.*, **77**, 899, 1933.
1107. SZULE (O.), cité par BREIPOHL (W.). *Magy. orv. Arch.*, **25**, 448, 1936.
1108. TALAIRACH (J.). — Contribution à l'étude des rapports entre les troubles mentaux et les fonctions ovariennes. *Thèse Paris*, 1940.
1109. TAMIS (A. B.). — Appareil modifié pour la biopsie de l'endomètre. *A. J. O. G.*, **32**, 503, 1936.
1110. TAPPER (S.). — Recherches sur l'importance de l'hormone folliculaire dans la grossesse. *A. gyn.*, **170**, 68, 1940.
1111. TAYLOR (H. C. Jr.). — Hyperplasie endométriale et carcinome du corps de l'utérus. *A. J. O. G.*, **23**, 309, 1932.
1112. TEYSSIER (G.). — Dysharmonie et discontinuité dans la croissance. *Actualité scient. et indust.* Hermann, Paris, 1934.
1113. TEYSSIER (G.). — Les lois quantitatives de la croissance. *Actualité scient. et indust.* Hermann, Paris, 1937.
1114. THAYER (S. A.), LEVIN (L.) et DOISY (E. A.). — Caractéristique du theelol. *J. biol. chem.*, **91**, 635, 1931.
1115. THAYER (S. A.), LEVIN (L.) et DOISY (E. A.). — Theelin ; propriétés physiques et chimiques. *J. biol. chem.*, **91**, 791, 1931.
1116. THEILHABER (A.). — Les causes des hémorragies préménopausiques. *A. gyn.*, **62**, 415, 1901.
1117. THEOBALD (G. W.). — Centre ou centres hypothalamiques contrôlant menstruation, ovulation, grossesse et accouchement. *Br. med. J.*, **1**, 1038, 1936.
1118. THÉVENIN (P.). — Les fièvres ovariennes de cause hormonale. *Thèse Paris*, 1939.
1119. THIOLLIER (M. L.). — Utilisation de la progestérone en gynécologie. *Thèse Paris*, 1939.
1120. THOMAS (W. A.). — Oedème généralisé survenant seulement à la période menstruelle. *J. A. M. A.*, **101**, 1126, 1933.
1121. THOMSON (D. L.), COLLIP (J. B.) et SELYE (H.). — Les antihormones. *J. A. M. A.*, **116**, 132, 1941.
1122. THORN (G. W.). — Effets de l'hormone cortico-surrénalienne sur l'excrétion rénale des électrolytes chez les sujets normaux. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **36**, 361, 1937.
1123. THORN (G. W.), NELSON (K. R.) et THORN (D. W.). — Une étude du mécanisme de l'oedème associé avec la menstruation. *Endocr.*, **22**, 153, 1938.
1124. TIETZE (K.). — Tumeur de la granulosa et de la muqueuse utérine. *Z. geb.*, **91**, 111, 1927.
1125. TIETZE (K.). — Follicules persistants et hyperplasie glandulaire de l'endomètre d'un point de vue pathologie comparée, expérimentale et génétique. *Z. geb.*, **108**, 79, 1934.
1126. TINEL (J.). — *Le système nerveux végétatif*. Masson, Paris, 1937.
1127. TOMPKINS (P.). — L'emploi de la température basale dans la détermination de la date de l'ovulation. *J. A. M. A.*, **124**, 698, 1944.
1128. TRAUT (H. T.) et KUDER (A.). — Desquamation imparfaite (irregular shedding) et développement imparfait (irregular ripening) de l'endomètre. *Surg. gyn. obst.*, **61**, 143, 1935.
1129. TROISIER (J.), DUBOIS (J. L.) et AVENARD (R.). — Action antipolyurique des hautes doses de folliculine dans le diabète insipide de l'homme. *Soc. méd. Hôp.*, **48**, 1431, 1932.
1130. TRONCI (L.). — Sur la genèse de l'endométriose ovarienne. *Rev. ital. gin.*, **22**, 123, 1939.
1131. TROUSSEAU (A.). — *Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu*. Paris, Baillière, 1862.

1132. TSUTSUI (H.). — Sur la production du cancer chez la souris. *Gann.*, **42**, 17, 1948.
1133. TURNER (C. W.). — La glande mammaire. Ch. XII de *Sex and internal secretion* (ALLEN), 1939.
1134. TURPAULT (M. P.). — Posologie de la testostérone chez la femme. *Quest. gyn. act.*, **1**, 42, 1942.
1135. TURPAULT (M. P.). — Deux cas d'hypertrophie mammaire traités par la testostérone. *Quest. gyn. act.*, **1**, 38, 1942.
1136. TURPAULT (M. P.). — L'hormone mâle dans les salpingo-ovarites. *Quest. gyn. act.*, **1**, 40, 1942.
1137. TURPAULT (M. P.). — Traitement des fibromes par l'hormone mâle. *Gyn. obst.*, **43**, 9, 1943.
1138. TURPAULT (M. P.). — Inclusion de cristaux de testostérone chez la femme. *Journées gyn. Bordeaux*, 26-27 juin 1943 in *Rev. fr. gyn.*, **38**, 288, 1943.
1139. TURTOLA (V.). — L'endométriase tubaire. *Act. obst. gyn. Scand.*, **22**, supp. I, 1942.
1140. ULLMANN (E.). — Rapports entre le myome de la matrice et le goitre. *Wien. Klin. Woch.*, **43**, 585, 1910.
1141. ULRICH (P.). — De l'insuline dans le traitement des hémorragies utérines d'origine ovarienne. *Rev. gyn. obst.*, **5**, 119, 1935.
1142. VARANGOT (J.). — Les tumeurs de la granulosa. *Thèse Paris*, 1937.
1143. VARANGOT (J.). — Le syndrome d'hyperfolliculinisme. *Presse Médicale*, **46**, 1180, 1938.
1144. VARANGOT (J.). — La biopsie fonctionnelle de l'endomètre. *Bull. méd.*, **52**, 343, 1938.
1145. VARANGOT (J.). — De l'emploi thérapeutique des substances œstrogènes. *Geb. Frauenheilk.*, **1**, 603, 1939.
1146. VARANGOT (J.). — L'action d'une injection unique d'œstradiol sur l'utérus de la rate impubère. Variations du poids en fonction de la dose. *C. R. Soc. biol.*, **134**, 1027, 1939.
1147. VARANGOT (J.). — Action d'une injection unique d'œstradiol sur l'utérus de la rate impubère (note présentée par R. COURRIER). *C. R. Soc. biol.*, **130**, 13, 1939.
1148. VARANGOT (J.). — Activité œstrogène et toxicité du stilbœstrol (4 : 4 dihydroxy x : b diéthylstilbène). *Presse Médicale*, **38**, 725, 1939.
1149. VARANGOT (J.). — Action de la testostérone et ses effets sur le tractus génital de la femme. *Ann. endocr.*, **1**, 55, 1939-1940.
1150. VARANGOT (J.). — *Hormonothérapie gynécologique. Bases physiologiques Pratique clinique*. Masson, Paris, 1942.
1151. VELER (C. D.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). — Préparation de la folliculine cristallisée. *J. biol. chem.*, **87**, 357, 1930.
1152. VENNING (E. H.) et BROWNE (J. S. L.) — Études sur la fonction du corps jaune. L'excrétion urinaire du glucuronide de sodium, pregnandiol du cycle menstruel humain. *Endocr.*, **21**, 711, 1937.
1153. VENNING (E. H.), WEIL (P. G.) et BROWNE (J. S. L.). — Excrétion de glycuronate de pregnandiol dans le syndrome génito-surrénalien. *J. biol. chem.*, **128**, 107, 1939.
1154. VENZMER (G.). — Le traitement hormonal de la migraine. *Med. welt.*, **17**, 249, 1943.
1155. VIGNES (H.). — *Physiologie gynécologique et médecine des femmes*. Masson, Paris, 1929.
1156. VIGNES (H.). — Rhumatisme ovarien. *Progrès méd.*, **67**, 1304, 1939.
1157. VIGNES (H.). — Emploi de la testostérone dans les ménorragies et les métrorragies. *Presse Médicale*, **49**, 826, 1941.
1158. VIGNES (H.). — Œdème menstruel. *Presse Médicale*, **51**, 570, 1943.
1159. VIGNES (H.). — Benzoate d'œstradiol et contraction utérine. *Ann. endocr.*, **4**, 162, 1943.

1160. VOLLMANN (R.). — Analyse statistique de phases du cycle génital chez la femme par l'utilisation de la douleur intermenstruelle comme indicateur de la date d'ovulation. *Monat. geb.*, **110**, 193, 1939-1940.
1161. WADE (N. J.) et DOISY (E. A.). — Administration prolongée de « theelin » et « theelol » à des rats mâles et femelles et son retentissement sur la reproduction. *Endocrin.*, **19**, 77, 1935.
1162. WALSH (J. W.) et STROMME (W. B.). — Diéthylstilbestrol dans l'inhibition et la suppression de la lactation. *A. J. O. G.*, **47**, 635, 1944.
1163. WECHSLER (L.). — L'emploi de la progestérone dans les affections gynécologiques. *Med. Klin.*, **29**, 988, 1936.
1164. WEICHERT (C. K.). — Production de placentome chez le cobaye et le rat albinos normaux et ovariectomisés. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **25**, 490, 1928.
1165. WEINZIERL (E.). — La question des avortements habituels. *Med. Klin.*, **29**, 563, 1933.
1166. WENNER (R.). — Étiologie et thérapeutique de la maladie des avortements. *Schev. med. Woche.*, **71**, 873, 1941.
1167. WENNER (R.) et JOEL (K.). — Expériences thérapeutiques avec les hormones sexuelles féminines. *Schw. med. Woch.*, **69**, 524, 1939.
1168. WERNER (A.). — Expériences en vue de produire la lactation. *Endocr.*, **19**, 144, 1935.
1169. WERNER (A. A.) et COLLIER (W. D.). — Les effets de la folliculine sur la femme castrée. *J. A. M. A.*, **100**, 633, 1933.
1170. WERNER (A. A.) et COLLIER (W. D.). — Production de croissance endométriale chez les femmes castrées. *J. A. M. A.*, **101**, 1466, 1933.
1171. WERNER (A. A.), JOHNS (G. A.), HECTOR (E. F.), AULT (C. C.), KOHLER (L. H.) et WEISS (M.). — Mélancolie, étiologie probable et traitement. *J. A. M. A.*, **103**, 13, 1934.
1172. WESTMAN (A.). — Les hémorragies génitales fonctionnelles et leur traitement. *Act. obst. gyn. Scand.*, **23**, 692, 1943.
1173. WHARTON (L. R.) et HENRIKSEN (E.). — Études sur l'ovulation. Observation chirurgicale dans la douleur intermenstruelle. *J. A. M. A.*, **107**, 1425, 1936.
1174. WHITE (M. M.). — Traitement de la stérilité (62 cas). *Brit. med. J.*, **1**, 62, 1939.
1175. WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et GENNES (L. DE). — Colloïdoclasie et glandes endocrines. Asthme et troubles thyro-ovariens. *Presse Médicale*, **30**, 385, 1922.
1176. WIDDOWS (S. I.). — Cycle menstruel et calcémie. *Lancet*, **2**, 1037, 1922.
1177. WILDEBUSH (F. F.) et CLENDON (MAC J. F.). — Méthode d'examen des hormones ovariennes dans le sang et l'urine, au cours du cycle menstruel. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **26**, 785, 1929.
1178. WILSON (H. W.). — Un cas d'hématome de l'ovaire simulant une attaque d'appendicite. *Lancet*, **1**, 1196, 1905.
1179. WILSON (K. M.) et ELDEN (C. A.). — Précisions sur le traitement de l'hyperplasie endométriale par la progestérone. *A. J. O. G.*, **32**, 194, 1936.
1180. WILSON (L.), KURZROK (R.) et RAPHAËL (E.). — Hémorragies utérines d'origine fonctionnelle. *A. J. O. G.*, **31**, 941, 1936.
1181. WINDAUS (A.). — Remarques sur la constitution du cholestérol et de l'ergostérol. *Nachr. Gottingen*, **92**, 102, 1933.
1182. WINTER (E. W.). — Analyse hormonale urinaire et colostrale. Étude sur la biologie de la glande mammaire pendant et en dehors de la grossesse. *A. gyn.*, **151**, 201, 1932.
1183. WITHERSPOON (J. T.). — Les relations entre les ovaires kystiques, l'hyperplasie de l'endomètre et les fibromyomes. *Surg. gyn. obst.*, **56**, 1026, 1933.

1184. WITHERSPOON (J. T.). — Une cause possible de fibromes utérins. *Endocr.*, **17**, 703, 1933.
1185. WITHERSPOON (J. T.). — Origine hormonale de l'endométriose. *Arch. path.*, **20**, 22, 1935 et *Surg. gyn. obst.*, **58**, 374, 1934.
1186. WITHERSPOON (J. T.). — Le principe œstrogène facteur étiologique commun de l'hyperplasie de l'endomètre des fibromyomes utérins et de l'endométriose. *Surg. gyn. obst.*, **61**, 743, 1935.
1187. WITHERSPOON (J. T.). — Les relations entre les substances œstrogènes, cancérigènes, et les hormones gonadotropes avec les tumeurs bénignes et malignes. *A. J. O. G.*, **31**, 173, 1936.
1188. WITHERSPOON (J. T.) et BUTLER (V. W.). — L'étiologie des fibromes utérins, leur fréquence chez le Nègre : hypothèse pathogénique. *Surg. gyn. obst.*, **58**, 57, 1934.
1189. WITSCHI (E.) et LEVINE (W. T.). — Œstrus chez le rat hypophysectomisé parabiosé à un rat castré. *Proc. soc. exp. biol.*, **32**, 101, 1934.
1190. WOLFE (J. M.), CAMPBELL (M.) et BURCH (J. C.). — Production expérimentale d'hyperplasie endométriale. *Pr. soc. exp. biol. med.*, **29**, 1263, 1931-1932.
1191. WOLFE (J. M.) et PHELPS (D.). — Réactions de l'antéhypophyse de rats mâles à la suite d'injections d'extraît antéhypophysaire et d'œstrine. *Pr. soc. exp. biol.*, **32**, 1305, 1935.
1192. WOLFE (J. M.) et WRIGHT (A. W.). — Effets histologiques produits dans le lobe antérieur de la pituitaire du rat par l'injection prolongée d'œstrine, avec référence particulière à la production d'une adénome de l'hypophyse. *Endocr.*, **23**, 200, 1938.
1193. WOLFF (Et.) et GINGLINGER (A.). — Sur l'action œstrogène de l'androsténone. *C. R. Soc. biol.*, **121**, 1476, 1936.
1194. WOLFSOHN (H.). — Thérapeutique des avortements habituels. *Med. welt.*, **6**, 1616, 1932.
1195. WOLLNER (A.). — Étude préliminaire des modifications histologiques cycliques de la muqueuse cervicale humaine. *A. J. O. G.*, **32**, 251, 1936.
1196. WORMS (G.) et KLOTZ (H. P.). — Notions récentes sur la physiologie du thymus. *Gaz. Hôp.*, **50**, 901, 1936.
1197. WRIGHT et COLLIP (cité par CHOMÉ (Ed.), 472.
1198. YAMAGIWA (K.) et ICHIKAWA (K.). — Études expérimentales sur la pathogénie des tumeurs épithéliales. *Mitt. Tokyo*, **15**, 293, 1913-1916.
1199. YAMAGIWA (K.) et ICHIKAWA (K.). — Sur la genèse du cancer. *Gann.*, **11**, 19, 1917.
1200. ZAMBELLI (R.). — Injection de folliculine dans le traitement des mastites puerpérales. *Ann. ost. gin.*, **61**, 77, 1939.
1201. ZAWADOVSKI (B. M.). — Contribution à l'étude des rapports entre les gonades et la thyroïde chez la poule. *A. Entw.*, **113**, 432, 1928.
1202. ZONDEK (B.). — Sur les hormones antéhypophysaires. *Klin. Woch.*, **15**, 679, 1930.
1203. ZONDEK (B.). — Lobe antérieur de l'hypophyse et fonctions génitales. *J. A. M. A.*, **24**, 837, 1932.
1204. ZONDEK (B.). — Hormone œstrogène dans l'urine d'étalon. *Nature*, **143**, 494, 1934.
1205. ZONDEK (B.). — Aménorrhée polyhormonale primitive avec une muqueuse présentant une hyperplasie glandulaire kystique. *Act. obst. Scand.*, **13**, 309, 1934.
1206. ZONDEK (B.). — *Les hormones de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse*. J. Springer, Vienne, 1933.
1207. ZONDEK (B.). — Action inhibitrice de l'hormone folliculaire sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *Lancet*, **1**, 10, 1936.
1208. ZONDEK (B.). — Diminution des fonctions de l'hypophyse antérieure par l'hormone folliculaire. *Lancet*, **1**, 10, 1936.

1209. ZONDEK (B.). — Tumeur hypophysaire provoquée par la folliculine. *Lancet*, **1**, 776, 1936.
1210. ZONDEK (B.). — Inhibitions de la menstruation par la folliculine. *Wiener Kl. Woch.*, **45**, 433, 1936.
1211. ZONDEK (B.). — Effets de l'administration prolongée de substances œstrogènes sur l'utérus et l'hypophyse antérieure de l'espèce humaine. *J. A. M. A.*, **114**, 1830, 1940.
1212. ZONDEK (B.). — Du mécanisme de la menstruation. *Schw. med. Woch.*, **71**, 1331, 1941.
1213. ZONDEK (H.). — *Les affections des glandes endocrines et leur traitement* Maloine, Paris, 1938.
1214. ZONDEK (B.) et ASCHEIM (S.). — Antéhypophyse et ovaires. *A. gyn.*, **130** 21, 1927.
1215. ZONDEK (B.) et ASCHEIM (S.). — Ovulation supprimée par l'hormone antéhypophysaire pendant la grossesse. *Endocr.*, **1**, 10, 1928.
1216. ZONDEK (B.) et EULER (H. von). — Extraction de la folliculine de l'urine d'enfants, de femmes et d'hommes. Folliculine ovarienne, extra-ovarienne et placentaire. *Skand. A. physiol.*, **67**, 259, 1933.
1217. ZONDEK (B.) et FRIEDMAN (M.). — Trouve-t-on des modifications cycliques de la muqueuse vaginale de la femme ? *J. A. M. A.*, **106**, 1031, 1936.
1218. ZONDEK (B.) et ROZIN (S.). — Données nouvelles sur l'apparition d'hémorragies utérines par l'action de progestérone. *J. O. G. Br. Emp.*, **45**, 918, 1938.
1219. ZUCKERMAN (S.). — Effets d'une stimulation œstrogène prolongée sur le col de l'utérus. *Lancet*, **1**, 435, 1937.
1220. ZUCKERMAN (S.) et MORSE (A. H.). — Production expérimentale de l'hyperplasie endométriale. *Surg. gyn. obst.*, **61**, 15, 1933.
-

TABLE DES MATIÈRES

Section histo-physiologique.

	Pages
<i>Chapitre premier. — HISTORIQUE</i>	3
<i>Chapitre II. — LA FOLLICULINE</i>	7
Historique (7) ; Définition pharmaco-dynamique (tests) (8) ; Notions chimiques (9) ; Rapports entre les substances œstrogènes et les autres hormones (11) ; Propriétés physiologiques (13).	
<i>Chapitre III. — RAPPEL D'HISTO-PHYSIOLOGIE.</i>	23
Ovaire (23) ; Utérus (26) ; Trompe (30) ; Vagin (31) ; Glande mammaire (32).	
<i>Chapitre IV. — RÔLE DE L'HYPOPHYSE EN PHYSIOLOGIE OVARIENNE. LE COUPLE HYPOPHYSO-OVARIEN</i>	33
<i>Action de l'hypophyse sur l'ovaire</i> (34) ; Pouvoir gonadotrope de l'hypophyse (34) ; Rôle de l'hypophyse dans la physiologie hormonale du cycle (35) ; <i>Action de l'ovaire sur l'hypophyse</i> (37) ; <i>Action de la folliculine sur l'hypophyse</i> (37) ; Action générale (37) ; Action des fortes doses (38) ; Action des faibles doses (39).	
<i>Chapitre V. — INTERRELATIONS ENTRE L'OVAIRE, LES GLANDES ENDOCRINES ET LE SYSTÈME NERVEUX</i>	41
<i>Ovaire et glandes endocrines</i> (42) ; Ovaire et corps thyroïde (42) ; Ovaire et parathyroïdes (44) ; ovaire et glande mammaire (45) ; Ovaire et surrénales (46) ; Ovaire et épiphyse (47) ; Ovaire et thymus (48) ; Ovaire et endo-pancréas (48) ; <i>Ovaire et système nerveux</i> (49) ; Rôle du système nerveux central (49) ; Rôle du système nerveux au niveau des récepteurs (51) ; <i>Influences diverses</i> (52).	
<i>Chapitre VI. — ANATOMO-PATHOLOGIE</i>	55
LES OVAIRES (55) ; LA TROMPE (61) ; L'UTÉRUS (61) ; <i>Le myomètre</i> (61) ; <i>La muqueuse utérine</i> (62) ; dans l'hyperfolliculinie avec hyperplasie glandulo-kystique (62) ; dans l'hyperfolliculinie sans hyperplasie glandulo-kystique (d'après nos observations) (73).	
<i>Chapitre VII. — L'HYPERFOLLICULINIE EXPÉRIMENTALE</i>	84
Par injection de folliculine (84) ; Par réduction de la masse ovarienne (86) ; Par action hypophysaire (88) ; Par interruption du	

cycle génital (90) ; L'hyperfolliculinie expérimentale chez la femme (91).

Chapitre VIII. — L'EXPLORATION FONCTIONNELLE 95

Les dosages hormonaux (95) ; Dosage des hormones gonadotropes (95) ; Dosage de la folliculine (98) ; Dosage de la progestérone (102) ; Critique des dosages (103) ; Conclusions (109) ; *La biopsie cyto-hormonale* (110) ; Instrumentation (110) ; A quel moment doit-on la faire ? (112) ; Préparation histologique (113) ; Contre-indications (114) ; Critiques (115) ; Absence de spécificité hormonale (116).

Chapitre IX. — ÉTIOLOGIE 119

Hyperfolliculinie organique (119) ; Hyperfolliculinie fonctionnelle (124).

Section clinique.

1^o LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DE L'HYPERFOLLICULINIE

Chapitre premier. — L'HYPERFOLLICULINIE, SYNDROME DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE. 127

Chapitre II. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES 130

Chapitre III. — LES TROUBLES DES RÈGLES 134

Variabilité des troubles (134) ; Les hémorragies (135) ; Leurs causes (137).

Chapitre IV. — LES SIGNES HYPERFOLLICULINIQUES PROPREMENT DITS. 140

TROUBLES FONCTIONNELS PRÉMENSTRUELS (140) ; Poussée mammaire (141) ; Œdème prémenstruel (143) ; Troubles du système nerveux (148) ; LE SYNDROME INTERMENSTRUEL (150) ; Date d'apparition (154) ; Description clinique (152) ; Mécanisme (154) ; La crise douloureuse intermenstruelle (156) ; MANIFESTATIONS DIVERSES (159) ; *Troubles de la sphère génitale* (159) ; Dysménorrhée (159) ; Frigidité ; nymphomanie (159) ; *Troubles extra-génitaux* (160) ; Troubles digestifs (161) ; Troubles dermatologiques (163) ; Troubles vasomoteurs (163) ; Troubles divers (165).

Chapitre V. — LES SIGNES DE DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE 168

Troubles thyroïdiens (168) ; Troubles parathyroïdiens (171) ; Troubles surrénaliens (171) ; Troubles hypophysaires (172).

Chapitre VI. — LES TROUBLES DU MÉTABOLISME DE L'EAU DANS L'HYPERFOLLICULINIE 178

Les mouvements de l'eau dans l'organisme (178) ; Les causes premières de la rétention de l'eau (180) ; Rôle de ces différents facteurs dans la rétention d'eau hyperfolliculinique (188) ; Mécanisme d'action (191) ; Action de la rétention de l'eau sur la sécrétion folliculinique (193).

	Pages
<i>Chapitre VII. — RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'EXAMEN.</i>	196
Signes morphologiques (196) ; Signes endocriniens (196) ; Signes génitaux (198) ; Examens complémentaires (201) .	
<i>Chapitre VIII. — FORMES CLINIQUES</i>	203
Formes anatomiques (203) ; Formes suivant l'âge (203) ; Formes compliquées et associées (204).	
<i>Chapitre IX. — DIAGNOSTIC</i>	205
Diagnostic positif (205) ; Diagnostic différentiel (208).	
<i>Chapitre X. — PATHOGÉNIE</i>	209
Hyperfolliculinie organique (209) ; Hyperfolliculinie fonctionnelle (210) ; Raisons des variations de l'aspect endométrial (213) ; Causes de la dysharmonie hypophyso-ovarienne (215).	
2° LE RÔLE DE L'HYPERFOLLICULINIE ET DE LA DYSHARMONIE HYPOPHYSO-OVARIENNE EN PATHOLOGIE GÉNÉRALE	
<i>Chapitre premier. — HYPERFOLLICULINIE ET FIBROMES</i>	217
Historique (218) ; Les travaux expérimentaux (218) ; Les rapports entre les fibro-myomes et l'hyperfolliculinie (220) ; La théorie hyperfolliculinique du fibro-myome (227) ; Mécanisme de la genèse du fibro-myome (232).	
<i>Chapitre II. — HYPERFOLLICULINIE ET STÉRILITÉ</i>	234
Expérimentation (234) ; La stérilité chez les hyperfolliculiniques (235) ; La maladie des avortements habituels (240).	
<i>Chapitre III. — HYPERFOLLICULINIE ET ENDOMÉTRIOSE</i>	244
<i>Chapitre IV. — HYPERFOLLICULINIE ET TROUBLES URINAIRES.</i>	248
Les faits expérimentaux (248) ; Les faits cliniques (250) ; Les faits thérapeutiques (253).	
<i>Chapitre V. — PSYCHOSES HYPERFOLLICULINIQUES</i>	253
<i>Chapitre VI. — HYPERFOLLICULINIE ET TÉTANIE</i>	259
<i>Chapitre VII. — HYPERFOLLICULINIE ET ASTHME</i>	264
<i>Chapitre VIII. — HYPERFOLLICULINIE ET TUBERCULOSE</i>	271
<i>Chapitre IX. — HYPERFOLLICULINIE ET CANCER</i>	274
Rapports chimiques entre les goudrons et les substances œstrogènes (274) ; Le cancer expérimental (276) ; Les substances œstrogènes dans le cancer (280) ; Cancer et hyperfolliculinie en clinique (281) ; Mécanisme de la cancérisation (284).	

	Pages
3 ^o TRAITEMENT	289
CONCLUSIONS	303

TABLE DES OBSERVATIONS

Observation 1.	237	Observation 12	164
— 2.	149	— 13	294
— 3.	147	— 14	295
— 4.	193	— 15	265
— 5.	167	— 17	293
— 6.	228	— 18	152
— 7.	120	— 19	162
— 8.	251	— 20	121
— 9.	297	— 21	79
— 10.	206	— 22	163
— 11.	291		

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
PARIS — C. O. L. 150.015
Dépôt légal : 3^e tr. 1946. N° 380

Imprimé
en France

BARNÉOUD FRÈRES et C^{ie}
Imprimeurs. 31.0566
Laval (Mayenne)
N° 463

